Aus der Urologischen Klinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. med. C. E. Alken

Renale Harnsäure- u. Elektrolytexkretion und tubuläre Acidogenese bei Kranken mit Harnsäuresteindiathese

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1969

vorgelegt von

Manfred Claßen

Dekan: Prof. Dr. H. Witter

Referent: Prof. Dr. med. C. E. Alken

Aus der Urologischen Klinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Prof. Dr. med. C. E. Alken

Renale Harnsäure- u. Elektrolytexkretion und tubuläre Acidogenese bei Kranken mit Harnsäuresteindiathese

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1969

vorgelegt von

Manfred Claßen

Dekan: Prof. Dr. H. Witter

Referent: Prof. Dr. med. C. E. Alken

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 3. 7. 1969 abgelegt.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
A.	Harnsäuresteindiathese und Harnsäuremetabolismus	
I.	Historische Vorbemerkungen	1
II.	Häufigkeit der Harnsäuresteinbildung	2
III.	Harnsäurestoffwechsel	3
B.	Blut- und urinchemische Untersuchungen bei Kranken mit Urolithiasis	14
I.	Krankengut	15
II.	Methoden	16
III.	Die spektralphotometrische Bestimmung der Harnsäure mit der Uricase-Methode	17
IV.	Methodenvergleich	22
V.	Ergebnisse der vergleichenden Serum- und Urin-Untersuchungen bei Patienten mit Harnsäuresteindiathese, Oxalatsteindiathese und bei Kontrollpersonen ohne Nephrolithiasis	
1.)	Serum-Harnsäure-Konzentrationen	25
2.)	Harnsäureausscheidung im 24-h-Urin	27
3.)	Serum-Elektrolyt-Konzentrationen	32
4.)	Gesamteiweiß im Serum	34
5.)	Elektrolytausscheidung im 24-h-Urin	34
6.)	Urinvolumen und spezifisches Gewicht	37
7.)	Urin-pH	38
VI.	Die Pathogenese der Harnsäuresteine	43
1.)	Tubuläre Hyperacidogenese und Harnsäuresteinbildung	43
a)	Löslichkeit der Harnsäure und Urate im Urin in Abhängigkeit vom Urin-pH	43
b)	Ursachen der tubulären Hyperacidogenese bei Harnsäuresteinbildnern	46
2.)	Renale Harnsäureexkretion und Harnsäuresteinbildung	48
3.)	Folgerungen	50
Zusammenfassung		52
Literatur		53
Verzeichnis der akademischen Lehrer		62
Lebenslauf		63

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542722_0014

A. Harnsäuresteindiathese und Harnsäuremetabolismus

I. Historische Vorbemerkungen

Seit Jahrtausenden werden Menschen vom Harnsteinleiden befallen. Der älteste uns bekannte Harnstein wurde im Urogenitaltrakt einer Pharaonenmumie gefunden, deren Alter auf 7000 Jahre geschätzt wird. Elliott Smith datierte die Mumie eines jungen Mannes aus der Oase El Amrah, bei der ein Blasenstein gefunden wurde, in die Zeit um 4800 vor Christus. Shattock untersuchte diesen Stein und fand einen Harnsäurekern, umgeben mit Schichten von Calciumphosphat, Calciumcarbonat und Ammonium-Magnesiumphosphat (16). Ähnlich zusammengesetzt war der Blasenstein, den Williams (77) in der ca. 3000 Jahre alten Mumie eines Knaben in Nord-Arizona fand.

Die Harnsäure wurde 1776 gleichzeitig von Bergmann und Scheele in menschlichen Blasensteinen entdeckt (32). Scheele, der Harnsäure auch aus Urin gewinnen konnte, glaubte anfangs, alle Harnsteine bestünden aus dieser Substanz. Nachdem schon Galenus (131 - 201 n.Chr.) und später Sydenham (1624 - 1689), der selber an Nierensteinen und Gicht litt, auf den kausalen Zusammenhang zwischen Gicht und Harnsteinbildung hingewiesen hatten (4), entdeckte Wollaston 1797 in Gichttophi die gleiche Substanz, die Scheele in Blasensteinen gefunden hatte. - 1860 erschien eine Monographie von Fl. Heller über "Die Harnkonkretionen", in der die Harnsteine nach dem Anionenanteil ihrer Salze eingeteilt wurden. Heller unterschied zwischen Oxalat-, Phosphat-, Carbonat-, Uratsteinen usw. Diese Nomenklatur ist auch heute noch - insbesondere für die Klinik - nützlich und wertvoll, wenngleich die modernen Verfahren der Steinanalyse eine genauere Unterscheidung der einzelnen Steinarten ermöglichen und die Bezeichnung mit dem mineralogischen Namen der steinaufbauenden Kristalle wie Whewellit, Weddelit etc. sich jetzt stärker einbürgert.

II. Häufigkeit der Harnsäuresteinbildung

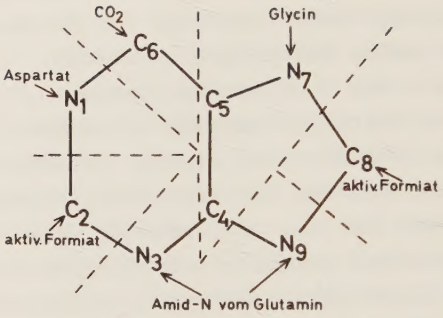
Sowohl die Häufigkeit der Urolithiasis überhaupt als auch die Häufigkeitsverteilung der nach dem Mineralgehalt oder der Lokalisation charakterisierten Steinarten sind regional und zeitlich sehr unterschiedlich. Im urologischen Schrifttum werden bestimmte geographische Regionen wie z.B. Ägypten, Südchina, Nordwestindien, in Europa Süditalien und Dalmatien als ausgesprochene Steingebiete hervorgehoben. In bestimmten großen Bezirken z.B. Osteuropas, Indiens, Thailands und Chinas herrschen bei weitem die Uratsteine vor. In der überwiegenden Mehrzahl handelt es sich um Blasensteine. Soweit aus der urologischen Literatur ersichtlich, scheint bis zum Anfang dieses Jahrhunderts auch in der westlichen Welt der Urat-Blasenstein vorherrschend gewesen zu sein, während heute in Europa und Nordamerika sowohl die Harnsteine im allgemeinen als auch die Harnsäuresteine im besonderen vorwiegend Steine des oberen Harntraktes sind. Der prozentuale Anteil der Harnsäuresteine an der Gesamtheit der in den oberen Harnwegen vorkommenden Konkremente ist in den verschiedenen Teilen Europas und Amerikas bemerkenswert unterschiedlich und zeitlichen Schwankungen unterworfen, wie eine von Atsmon und de Vries (4) durchgeführte Zusammenstellung zahlreicher Statistiken aus verschiedenen Ländern und Jahren zeigt.

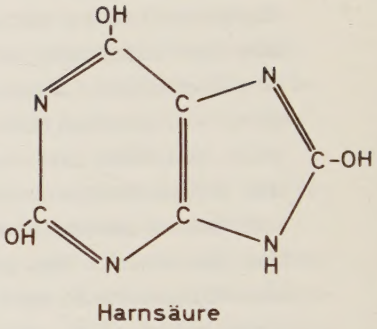
Von 456 Männern und 110 Frauen mit Urolithiasis, die in der Zeit von Januar 1962 bis Dezember 1964 in der Urologischen Forschungsstelle der Universität Marburg in Bad Wildungen untersucht wurden, wiesen 11,2 % der männlichen und 9,0 % der weiblichen Patienten reine Harnsäuresteine auf. Bei 5,9 % der Männer und 5,4 % der Frauen fanden sich gemischte Harnsäure-Oxalatsteine (37).

Diese Zahlenangaben lassen erkennen, daß auch zur Zeit in Deutschland der Anteil der Harnsäuresteine an den Konkrementen des oberen Harntraktes durchaus nicht unbedeutend ist.

III. Der Harnsäure-Stoffwechsel

Für die pathogenetische Erörterung der Harnsäuresteindiathese ist es nützlich, einen Blick auf den Metabolismus der Harnsäure und seine Pathologie zu werfen.
Die Harnsäure, chemisch das 2,6,8-Trihydroxypurin, ist, von Spezialfällen (Methylharnsäure) abgesehen, beim Menschen und den Hominiden das einzige Endprodukt des Purinstoffwechsels. Bei den Landreptilien, Vögeln und den meisten Insekten ist sie gleichzeitig auch das Endprodukt des gesamten Stickstoff-Stoffwechsels.
Die Harnsäure bietet wegen ihrer geringen Löslichkeit Uricotelen, d.h. den Tierarten, die den größten Teil ihres Stickstoffs als Harnsäure ausscheiden, den Vorteil einer maximalen Wassereinsparung.
Der Mensch und die Hominiden verloren im Laufe der Evolution die Fähigkeit der Uricolyse, während bei den übrigen Säugetieren die Harnsäure oxydativ durch die Uricase zu Allantoin abgebaut wird. Andere Tierarten vermögen den Abbau bis zum Harnstoff bzw. Ammoniak durchzuführen.
Die Harnsäure im menschlichen Körper entstammt zwei Quellen:
a) den Nahrungspurinen und
b) den endogen synthetisierten Purinen und Nucleoproteiden.
Die Nahrungspurine werden nicht quantitativ resorbiert, ein großer Teil wird im Darm bakteriell abgebaut. Die im Körper synthetisierten Purine werden größtenteils in Nucleinsäuren eingebaut, deren Abbau dann zur Harnsäure führt. Ein kleiner Teil der endogenen Purine wird direkt zu Harnsäure oxydiert. Das Purinsystem wird in einer komplizierten Synthese aus zahlreichen kleinen Bruchstücken wie Glycin, Aminosäuren, Formiat und Bicarbonat aufgebaut.





Harnsäure

Abb.: 1

Die Abbildung 1 demonstriert die Herkunft der verschiedenen Kohlenstoff-Stickstoff-Atome des Purinskeletts. Bei der Purinsynthese entsteht als erstes Purinderivat die Inosinsäure, also das Nucleotid des Hypoxanthins. Von der Inosinsäure führen weitere Wege zum Adenosin-5'-phosphat und zum Guanosin-5'-phosphat. Hieraus entstehen durch Phosphorylierungen die entsprechenden Di- und Tri-Phosphonucleotide, die zum Aufbau der Nucleinsäuren dienen. Der Abbau der Nucleinsäuren führt über Adenosin-5'-phosphat bzw. Guanosin-5'-phosphat zu Xanthin bzw. Hypoxanthin, die durch das Enzym Xanthinoxydase in Harnsäure umgewandelt werden.
Wegen der ausgedehnten Biosynthese der Purine aus einfachen stickstoff- und kohlenstoffhaltigen Verbindungen kann die Harnsäureproduktion durch Faktoren beeinflußt werden, die den Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel betreffen.

Mittels der Anwendung von Isotopen wurde beim Menschen unter purinarmer Diät und bei ausgeglichener Stickstoff-Bilanz ein mischbarer Harnsäure-Pool (das ist die Menge Harnsäure, die sich sofort mit intravenös injizierter Harnsäure mischt) von ungefähr 1,2 g gefunden (11). Die bei diesen Untersuchungen ermittelte tägliche Harnsäure-Syntheserate übersteigt die tägliche renale Harnsäure-ausscheidung um rund 20 %. Nach Sörensen (70) wird dieser Differenzbetrag vorwiegend mit den Verdauungssäften in den Darm ausgeschieden, wo die Harnsäure durch Bakterien zu Allantoin, Allantoinsäure, Harnstoff, Ammoniak und Kohlendioxyd abgebaut wird. Zöllner (80) stellte aufgrund von Harnsäurebestimmungen im Stuhl von Versuchspersonen mit kompletter Bakteriostase durch Neomycin und Sulfonamide ebenfalls fest, daß 20 % der gesamten Harnsäure durch den Darm ausgeschieden werden.
Der überwiegende Teil der Harnsäurebildung findet in der Leber statt, die dementsprechend reich an Xanthinoxydase ist. Weitere Bildungsstätten sind wahrscheinlich das Knochenmark und die Muskeln.

Zahlreiche Untersuchungen wurden angestellt, um die normale Serum-Harnsäure-Konzentration zu bestimmen. Hierauf und insbesondere auf die Problematik der dabei angewandten Methoden soll an anderer Stelle eingegangen werden (siehe Seite 22 - 26). Keine Einigkeit besteht in der Literatur darüber, ob die Harnsäurekonzentration des Serums vom Alter abhängig ist. Zöllner (81) fand mit der enzymatischen Bestimmungsmethode keine signifikante Änderung des Serum-Harnsäurespiegels mit dem Alter. Lediglich bei Frauen nach der Menopause stellte er eine gewisse Abnahme der Serum-Harnsäure-Konzentration fest, die jedoch statistisch nicht ausreichend zu sichern war. Aus diesen Befunden, die keinen Anstieg der Harnsäurekonzentration im Serum bei der Frau durch die hormonale Umstellung der Menopause erkennen lassen, folgert Zöllner, daß der

von ihm in Übereinstimmung mit anderen Autoren festgestellte geringe Unterschied der mittleren Serum-Harnsäure-Konzentrationen bei Männern und Frauen mit großer Wahrscheinlichkeit nicht auf hormonale Einflüsse zurückzuführen sei.

Im Gegensatz zu Zöllner fanden Ott u.a.(57) bei Männern einen leichten Abfall der durchschnittlichen Serum-Harnsäure-Konzentration mit zunehmendem Alter. Bei den von ihnen untersuchten Frauen stellten sie eine statistisch signifikante Erhöhung der mittleren Serum-Harnsäure-Konzentration mit steigendem Lebensalter fest. Bei einem Vergleich der mittleren Serum-Harnsäure-Konzentrationen von Männern und Frauen jenseits des 50. Lebensjahres konnten Ott u.a. keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen mehr beobachten. Die Autoren bedienten sich wie Zöllner zur Bestimmung der Serum-Harnsäure-Konzentration der spektralfotometrischen Uricase-Methode nach Praetorius.

Die Serum-Harnsäure-Konzentration wird sowohl durch purin- als auch eiweißreiche Kost gesteigert. Zöllner (80) fand nach dreitägiger Gabe von tgl. 4 g Ribonukleinsäure eine Erhöhung der Harnsäure-Konzentration im Serum auf das Doppelte des Ausgangswertes.

Erhöhte Serum-Harnsäure-Konzentrationen findet man bei vielen Krankheiten. Theoretisch sind drei Entstehungsmechanismen denkbar:

a) Vermehrte Synthese
b) verminderter Abbau
c) verminderte renale Exkretion.

Ein verminderter Abbau der Harnsäure ist beim Menschen lediglich als verminderte bakterielle Uricolyse im Darm

möglich, die in manchen Fällen eine Rolle spielen mag. Jedoch kommen als Ursache für eine Hyperuricaemie im wesentlichen die beiden anderen Faktoren in Betracht. An die Hyperuricaemie bei der primären Gicht kann in diesem Zusammenhang nur erinnert werden. Ein Eingehen auf die pathogenetischen Probleme dieser Stoffwechselkrankheit würde den Rahmen der Arbeit sprengen.

Eine erniedrigte Harnsäureausscheidung ist die Ursache der erhöhten Serum-Harnsäure-Konzentration bei akuter oder chronischer Niereninsuffizienz (12). Bei der Eklampsie kann der Anstieg der Serum-Harnsäure ohne begleitende oder nachfolgende Harnstoff-Retention erfolgen. Das gleichzeitige Auftreten einer verringerten Harnsäure-Clearance und einer normalen Harnstoff-Clearance kann zur Differential-Diagnose zwischen Eklampsie und einer die Schwangerschaft komplizierenden Glomerulonephritis einen wichtigen Beitrag leisten (19). In manchen Fällen von chronischer Bleivergiftung, bei der häufig erhöhte Serum-Harnsäure-Konzentrationen gefunden werden, dürfte der Nierenschaden eine Rolle spielen, in vielen Fällen bleibt jedoch die Ursache unklar (47).

Bei haematologischen Krankheiten ist der Anstieg der Serum-Harnsäure-Konzentration ein Ausdruck des erhöhten Nucleoproteid-Umsatzes und der daraus resultierenden gesteigerten Harnsäureproduktion.
So führt die Vermehrung kurzlebiger Zellen bei der akuten und chronischen Leukämie gewöhnlich zum Anstieg der Serum-Harnsäure-Konzentration. Die therapeutische Anwendung cytostatischer Substanzen kann in diesen Fällen eine exzessive Erhöhung der Serum-Harnsäure-Konzentration infolge der Cytolyse und der sekundär auftretenden akuten renalen Insuffizienz bewirken. Der bei der perniciösen Anämie im Beginn von Remissionen zu beobachtende Anstieg

der Serum-Harnsäure geht dem Reticulocyten-Anstieg um einen oder mehrere Tage voraus (73). Eine Hyperuricaemie kann auch bei anderen Krankheiten des Blutes und des reticulo-endothetialen Systems auftreten, z.B. bei der Polycythaemie, bei haemolytischen Anaemien, Lymphogranulomatose, beim multiplen Myelom und bei der Makroglobulinaemie. Beim multiplen Myelom dürfte die renale Insuffizienz zur Entstehung der Hyperuricaemie beitragen.

Aus noch ungeklärten Gründen beobachtet man bei nahezu einem Drittel der Fälle von familiärer Hyperlipaemie neben einer Hypercholesterinaemie eine Hyperuricaemie. Auch bei anderen Krankheiten, die mit einer Hypercholesterinaemie einhergehen, findet sich häufig eine gleichzeitig erhöhte Serum-Harnsäure-Konzentration (33). Darüber hinaus wurde berichtet, daß bei Patienten mit Herz- und Kreislaufkrankheiten während eines längeren Zeitraumes wöchentlich durchgeführte Bestimmungen der Serumkonzentrationen von Cholesterin und Harnsäure jeweils auffallend parallel laufende Schwankungen dieser Werte erkennen ließen. Ein Anstieg oder Abfall der Serum-Cholesterin-Konzentration bei den einzelnen Patienten war mit größenmäßig entsprechenden Änderungen der Serum-Harnsäure-Konzentration verbunden (66).

Abnorm niedrige Serum-Harnsäure -Konzentrationen können bei Krankheiten auftreten, die infolge primär oder sekundär beeinträchtigter Funktion der Nieren-Tubuli zu einer abnorm hohen Harnsäure-Clearance führen, so die Wilsonsche Krankheit (9) und das Fanconi-Syndrom (68). Bei der Xanthinurie finden sich niedrige Serum-Harnsäure-Konzentrationen infolge des Mangels an Xanthinoxydase, die das Xanthin und Hypoxanthin in Harnsäure umwandelt (23).

Etwa 80 % der Harnsäure werden durch die Nieren ausgeschieden. Die Menge der Harnsäure, die im Urin ausgeschieden

wird, ist abhängig vom Purin- und Kaloriengehalt der Nahrung. Zöllner (80) fand mit der enzymatischen Harnsäurebestimmung bei Normalpersonen unter purinfreier und eiweißarmer Kost eine durchschnittliche Tagesausscheidung von 420 mg Harnsäure. Bei einer purinreichen Kost (Fleisch, Leber, Nieren, Leguminosen) kann die Ausscheidung bis auf 2 g täglich ansteigen. Ebenso bewirkt eine hohe Proteinzufuhr eine gesteigerte Harnsäureausscheidung (14). Eine fettreiche Kost vermindert hingegen die Ausscheidung von Harnsäure, vermutlich aufgrund der entstehenden Acidose (1). Bei gemischter Kost beträgt die tägliche renale Harnsäureausscheidung etwa 500 - 1000 mg (20,21,71).

Da die Harnsäure des Blutplasmas ultrafiltrabel ist, darf aus dem Verhältnis der normalen Harnsäure-Clearance zur normalen glomerulären Filtrationsrate geschlossen werden, daß die filtrierte Harnsäuremenge 10 - 20 mal größer ist, als die im Urin ausgeschiedene Menge:
Laut Definition ist die Harnsäureclearance

$$C_{\text{Harnsäure}} = \frac{\text{Harnsäuremenge im Urin in mg/min}}{\text{Harnsäurekonzentration im Serum in mg/ml}}$$

Da das Produkt aus glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und Harnsäurekonzentration im Serum gleich der filtrierten Harnsäuremenge ist, gilt

$$\frac{C_{\text{Harnsäure}}}{GFR} = \frac{\text{Harnsäuremenge im Urin}}{\text{filtrierte Harnsäuremenge}}$$

Bei Normalpersonen beträgt das Verhältnis

$$\frac{C_{\text{Harnsäure}}}{GFR} = \frac{6 \text{ bis } 12}{120} \quad \frac{\text{ml/min}}{\text{ml/min}} = 1 : 10 \text{ bis } 20$$

Umstritten ist die Frage, ob die im Urin ausgeschiedene Harnsäuremenge lediglich den in den Tubuli nicht

rückresorbierten Anteil der filtrierten Harnsäuremenge darstellt, oder ob sie das Ergebnis eines Wechselspiels von tubulärer Rückresorption und tubulärer Sekretion ist. Gutman (28) ist der Ansicht, daß die Harnsäure des Primärharns in den Tubuli mehr oder weniger vollständig rückresorbiert wird und daß die Harnsäure, die ausgeschieden wird, dem tubulären Urin durch einen Sekretionsmechanismus hinzugefügt wird, der in einem distaleren Abschnitt des Nephrons lokalisiert ist als der der Rückresorption. Gutman stützt seine These der tubulären Harnsäuresekretion durch Untersuchungen an einer ausgesuchten Gruppe von Patienten mit niedriger glomerulärer Filtration, die einer Mannitol-Diurese unterzogen wurden und eine uricosurische Substanz (G 28315) erhielten, die vermutlich die Rückresorption der Harnsäure hemmt. Die unter diesen Bedingungen gemessene Harnsäure-Clearance war jeweils um 4 - 20 % größer als die gleichzeitig bestimmte Inulin-Clearance. Gutman deutet diese Befunde dahingehend, daß eine partielle Blockade der Rückresorption durch die uricosurische Substanz die Sekretion demaskierte.

Salicylate und gewisse andere Pharmaka haben eine dosisabhängige paradoxe Wirkung auf die renale Harnsäureexkretion. Kleine Dosen reduzieren die Ausscheidung, große Dosen wirken uricosurisch. Yü und Gutman (79) interpretieren diese Wirkung als Sekretionshemmung durch kleine Dosen, die eine verminderte Harnsäureausscheidung zur Folge haben, und als eine Hemmung sowohl der Sekretion als auch der Rückresorption durch große Dosen mit daraus resultierendem Anstieg der Ausscheidung.

Praetorius und Kirk (61) beobachteten bei einem 28-jährigen Mann ohne jegliche Krankheitssymptome eine konstant erniedrigte Serum-Harnsäure-Konzentration und eine bis zum 20-fachen der Norm erhöhte Harnsäureclearance, die stets die normal gefundene Inulinclearance überstieg. Beim Dalmatiner Hund konnte mit Hilfe von Stop-flow-Experimenten eine Harnsäuresekretion im proximalen

Tubulusabschnitt nachgewiesen werden, die durch Probenecid (Benemid) blockiert werden kann.
Die Harnsäureclearance ist beim Dalmatinerhund annähernd gleich der glomerulären Filtrationsrate. Die konventiellen Clearancemethoden lassen also keine Sekretion erkennen. Es ist anzunehmen, daß die Harnsäuresekretion durch eine gleich große Harnsäurerückresorption maskiert wird (41).
Die Annahme, daß auch beim Menschen für die Harnsäure tubuläre Transportmechanismen in beiden Richtungen existieren, ermöglicht ein besseres pathogenetisches Verständnis sowohl der Gicht als auch der Harnsäuresteindiathese.

Sowohl die Harnsäurebildung als auch die renale Ausscheidung unterliegen hormonalen Einflüssen. ACTH sowie Cortison und Cortisonderivate vergrößern die Harnsäureclearance und senken die Serum-Harnsäure-Konzentration (10) Neben einem beschleunigten Abbau der Nucleinsäuren dürfte im wesentlichen hierfür eine Wirkung auf renale Tubulusfunktionen verantwortlich sein, die sich in einem Anstieg des Verhältnisses Harnsäureclearance/Creatininclearance ausdrückt. Gaben von Parathormon verursachen beim Menschen einen Anstieg der Harnsäureausscheidung im Urin (36). Es wurden Fälle von Hypoparathyreoidismus beobachtet, die eine konstante Erniedrigung der Harnsäureclearance bei erhöhter Serum-Harnsäure-Konzentration aufwiesen (24).

Widersprüchlich sind die Befunde, die auf einen Einfluß der Schilddrüsenhormone auf die Harnsäureausscheidung und die Serum-Harnsäure-Konzentration hinweisen. Bei Myxoedem-Patienten wurden erhöhte Serum-Harnsäure-Konzentrationen, verbunden mit einer niedrigen Ausscheidung im Urin, gefunden, die sich nach Substitutionstherapie mit Schilddrüsenhormon normalisieren. Es wurde angenommen, daß dieser Effekt durch eine verbesserte renale Durchblutung zustande kam (44

Andererseits verringerten Thyroxingaben, die Leberkranken verabfolgt wurden, die Harnsäureausscheidung (18). Bei hyperthyreotischen Patienten wurde eine vermehrte Harnsäureexkretion bei normaler Serum-Harnsäurekonzentration beobachtet. Als Ursache der vermehrten Ausscheidung wurde ein vermehrter Purinumsatz angenommen (44). Anabole Hormone vermindern die endogene Harnsäurebildung. Mit Nilevar, einem Androsteronderivat, konnte die tägliche Harnsäureausscheidung im Urin bei Personen, die zunächst eine erhöhte Harnsäureexkretion zeigten, um mehr als 50 % gesenkt werden (45). Die Gabe eines oral aktiven Androsteron-Präparates hatte eine signifikante Senkung des Serumcholesterins, der Serumtriglyceride und der Serum-Harnsäure bei hypercholesterinaemischen Patienten mit ischiämischer Herzmuskelschädigung zur Folge (56).

Außer den Hormonpräparaten gibt es eine Fülle von Medikamenten, die die Harnsäureausscheidung und damit ihre Konzentration im Blut beeinflussen. Saluretika vom Typ der Chlorothiazide bewirken eine verminderte Ausscheidung der Harnsäure und demzufolge eine Erhöhung der Serum-Harnsäurekonzentration. In sehr hohen Dosen haben sie den entgegengesetzten Effekt, wirken sie also uricosurisch (35).
Diese paradoxe Wirkung zeigen auch, wie schon an anderer Stelle erwähnt, die Salicylate.
Pyrazinamid bewirkt eine ausgeprägte Verminderung der Harnsäureausscheidung und einen entsprechenden Anstieg der Serum-Harnsäurekonzentration (22).
Probenecid (Benemid) wurde wegen seiner ausgesprochenen uricosurischen Wirkung 1 9 5 1 in die Gichtbehandlung eingeführt und ist heute zweifellos das am häufigsten verwandte Medikament dieser Art (15). Phenylbutazon und

andere Substanzen, die sich vom Pyrazolon ableiten, wirken ebenfalls uricosurisch (29).
Von besonderem Interesse für die Therapie der Gicht ist das Sulfinpyrazon (Anturan), das eine stärkere uricosurische Wirkung hat als das Probenecid (52). Andere Uricosurica sind Zoxazolamin (42), Cinchophen (Atophan) (49) sowie Antikoagulantien vom Cumarin- und Phenylindandiontyp (75).

In den letzten Jahren wurden Medikamente entwickelt und erprobt, die in die Biosynthese der Harnsäure eingreifen und dadurch die Harnsäurekonzentration des Blutes und die Ausscheidung im Urin beeinflussen.
Hepato-Katalase, ein aus Rinderleber gewonnenes Enzympräparat, senkte die Serum-Harnsäure-Konzentration und die Harnsäureausscheidung im Urin bei Gichtikern. Es wird eine zweifache Peroxydasewirkung angenommen. Die Hepato-Katalase soll sowohl die Oxydation der Harnsäure durch Wasserstoffperoxyd katalysieren als auch die des Formiats, eines der Bausteine in der Totalsynthese der Purine (7).
Das bisher wirksamste Mittel zur Verminderung der Harnsäurebildung ist das 4-Hydroxypyrazolopyrimidin (HPP), das die Kurzbezeichnung Allopurinol führt und ein Isomer des Hypoxanthins darstellt. Allopurinol bewirkt durch kompetetive Hemmung der Xanthinoxydase eine Verminderung der Harnsäureproduktion (82).

B. Blut- und urinchemische Untersuchungen bei Kranken mit Urolithiasis

Nach der Darlegung einiger für das Verständnis der Harnsäuresteindiathese wichtiger Fakten des normalen und pathologischen Harnsäuremetabolismus soll im folgenden über vergleichende blut- und urinchemische Untersuchungen bei Kranken mit einer Harnsäuresteindiathese, bei Patienten mit einer Oxalatsteindiathese und bei Kontrollpersonen ohne Nephrolithiasis berichtet werden. Ziel der Untersuchung war die Gewinnung etwaiger für die Harnsäuresteindiathese charakteristischer Befunde, denen möglicherweise Hinweise auf die Pathogenese der Harnsäuresteinkrankheit zu entnehmen sind. Von besonderer Wichtigkeit erschienen Befunde, die die Bedeutung der renalen Harnsäureexkretion und vor allem der renalen tubulären Acidogenese für die Bildung von Harnsäuresteinen erkennen lassen. Neben Bestimmungen der Harnsäurekonzentration im Serum und der Harnsäureausscheidung im 24-h-Urin wurden deshalb pH-Bestimmungen im 24-h-Sammel-Harn durchgeführt. Da die pH-Regulation des Urins mit intrarenalen tubulären Ionen-Austauschprozessen verknüpft ist, die unter anderem Kalium- und Natrium-Ionen betreffen, lag eine Untersuchung des Stoffwechsels dieser Elektrolyte nahe. Darüber hinaus wurde sowohl der Calcium- als auch der Phosphat-Stoffwechsel mit in die Untersuchungen einbezogen, da deren Bedeutung für die Genese calciumhaltiger Nierensteine bekannt ist (37).

I. Krankengut

Es wurden insgesamt 72 Kranke mit Urolithiasis untersucht, davon litten 47 an einer Harnsäure- und 25 an einer Oxalatsteindiathese. Alle 72 Patienten waren der Urologischen Forschungsstelle in Bad Wildungen zur ambulanten Untersuchung überwiesen worden. In allen Fällen handelte es sich bei der Steinbildung um solche des oberen Harntraktes. Die Diagnose wurde gestellt aufgrund von eingehenden anamnestischen Erhebungen, Röntgenbefunden und Steinanalysen.

Bei den Harnsäuresteinkranken handelte es sich sowohl um Patienten, deren Steine nur aus Harnsäure bestanden als auch um solche, deren Konkremente zwar vorwiegend Harnsäure enthielten, daneben aber Beimischungen aus Oxalat oder Phosphat aufwiesen. Die Gruppe der Oxalatsteinkranken umfaßt ebenfalls sowohl Patienten, die reine Oxalatsteine bildeten, als auch solche, deren Konkremente aus einer Oxalat-Phosphat-Mischung bestanden. Bei keinem der Kranken bestand eine manifeste Niereninsuffizienz. Ausgeschlossen wurden auch Harnsäuresteinbildner, die entweder eine klinisch manifeste Gicht hatten oder bei denen sich anamnestische Hinweise auf das Vorliegen einer Gicht ergaben.

Weiter eingeschränkt wurde die Patientenauswahl durch den Ausschluß der Kranken, die zur Zeit der Untersuchung oder unmittelbar vorher mit Saluretika behandelt wurden.

Das Kontrollkollektiv der 31 Personen ohne Urolithiasis setzt sich zusammen aus Blutspendern und Patienten mit chirurgischen Krankheiten wie Appendicitis, Frakturen etc. der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg/Lahn.

II. Methoden

Die vergleichenden Blut- und Urinanalysen umfaßten im einzelnen folgende Untersuchungen:
Es wurden von den nüchternen Patienten morgens Blutproben entnommen. Im daraus gewonnenem Serum wurden Calcium, Natrium und Kalium flammenphotometrisch bestimmt (Flammenphotometer der Fa. Hetheler und Hinz). Außerdem wurde die Konzentration des anorganischen Phosphors im Serum nach der Methode von Fiske und Subbarow (26) gemessen. Das Gesamteiweiß im Serum wurde mit der Biuret-Methode bestimmt, die Serumharnsäure spektralphotometrisch mit der Uricase-Methode. Auf Einzelheiten der Harnsäurebestimmung wird nachfolgend eingegangen.

Im unter Toluolzusatz gesammelten 24-Stunden-Urin wurden gemessen:
Volumen, spez. Gewicht, pH mit dem pH-Meter der Fa. Methrom (Herisau/Schweiz, Type E 196), Gehalt an Calcium, Natrium und Kalium mit dem Flammenphotometer, Gehalt an anorg. Phosphor nach Fiske und Subbarow und Harnsäure mit dem Spektralphotometer.

Alle Untersuchungen wurden als Doppel- oder Dreifachbestimmungen durchgeführt.

III. Die spektralphotometrische Bestimmung der Harnsäure mit der Uricase-Methode

Da den bisher üblichen Methoden der Harnsäurebestimmungen erhebliche Mängel anhaften, bedienten wir uns eines enzymatischen Nachweisverfahrens.

Heute noch allgemein gebräuchlich sind zwei andere vielfach abgewandelte Methoden zur Harnsäurebestimmung, die beide Reduktionsvorgänge zur Grundlage haben:

1. Die kolorimetrische Bestimmung nach Folin (27) und Benedict (12) und
2. die titrimetrische Methode nach Brochner-Mortensen (17).

Die Folinsche Methode, die die in Deutschland allgemein bevorzugte sein dürfte, beruht auf der Reduktion von Phosphorwolframsäure durch freie Harnsäure in soda-alkalischer Lösung, wobei eine Blaufärbung auftritt, die kolorimetrisch bestimmt wird.
Der Methode nach Brochner-Mortensen liegt folgendes Prinzip zugrunde:
Harnsäure hat die Fähigkeit Kaliumhexacyanoferrat (III) zu reduzieren, das der Probe im Überschuß zugesetzt wird. Der nicht reduzierte Anteil wird durch jodometrische Titration bestimmt.

Beide Methoden haben erhebliche Nachteile. Gemeinsam ist ihnen das Fehlen der Spezifität, das durch die beiden analytischen Verfahren zugrunde liegenden Reduktionsvorgänge bedingt ist. Außerdem verlangen beide Nachweismethoden eine Enteiweißung des biologischen Materials, wobei nach Untersuchungen von u.a. Pucher (62) und Praetorius (59) eine wechselnd große Menge von Harnsäure verloren geht. Die kolorimetrischen Bestimmungen werden darüber hinaus durch verschiedene Substanzen beeinflußt, die die Farbbildung stören. Exakte quantitative Bestimmungen der Harnsäure sind jedoch möglich, seit uns die

spektralphotometrische enzymatische Methode zur Verfügung steht, die von Kalckar (40) 1947 erstmalig beschrieben und von Praetorius und Poulsen (58,60) in den Jahren 1949-1953 weiterentwickelt wurde.
Die Methode beruht auf dem Abbau der Harnsäure durch Uricase zum Allantoin. Die Harnsäure hat im ultravioletten Wellenbereich bei 293 mμ ein charakteristisches Absorptionsmaximum. Die für die Harnsäure typische Absorptionsbande verschwindet durch die Einwirkung der Uricase. Nach dem Gesetz von Lambert und Beer ist die Extinktion einer Lösung bei gegebener Wellenlänge proportional zur Konzentration c der lichtabsorbierenden Substanz und zur Dicke der durchstrahlten Schicht d :

$$E = c \cdot d \cdot \varepsilon ,$$

wobei ε eine Materialkonstante (Extinktionskoeffizient) ist, die von der Wellenlänge und dem pH-Wert der Lösung abhängt. Der Extinktionskoeffizient ε ist definiert als die Extinktion, die bei einer Konzentration von $1\left[\frac{\mu g}{ml}\right]$ und einer Schichtdicke von 1 cm gemessen wird. Bei der Wellenlänge λ = 293 mμ und einem pH-Wert der Lösung von 9,30 beträgt der Extinktionskoeffizient der Harnsäure $\varepsilon = 0{,}075\ cm^2\ \mu g^{-1}$ (58,60).
Bei Einwirkung von Uricase auf eine Harnsäurelösung ist der unter den angegebenen Bedingungen mit dem Spektralfotometer gemessene Extinktionsabfall proportional der Konzentration der Harnsäurelösung:

$$\Delta E = c \cdot d \cdot \varepsilon \qquad \text{oder}$$

$$c = \frac{\Delta E}{d \cdot \varepsilon} = \frac{\Delta E}{d \cdot 0{,}075} \quad \mu g/ml$$

Die Abbildung 2 zeigt eine Eichgerade für die Bestimmung der Harnsäure mit der Uricase-Methode, aus der die Proportionalität von Extinktionsabfall und Konzentration der Harnsäurelösung für den gewählten Meßbereich ersichtlich wird.

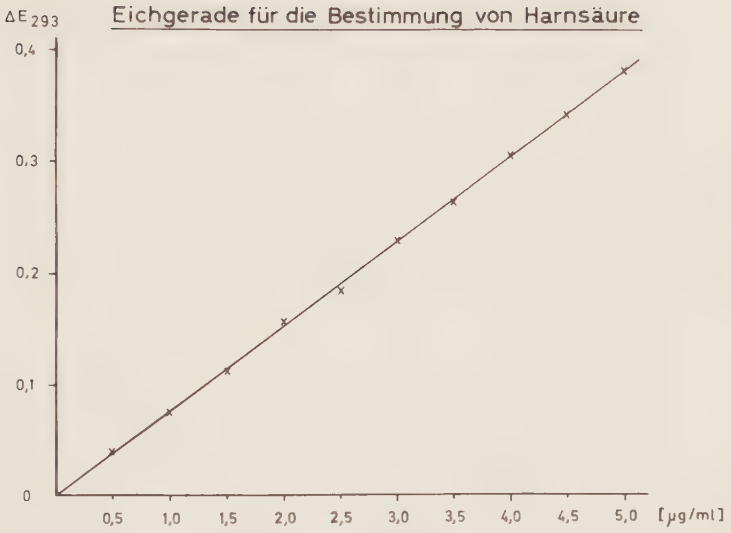


Abb. 2: Eichgerade für die Harnsäurebestimmung im enzymatischen Test.
Abzisse: Konzentration der Harnsäure in einer 0,07 molaren Glycinpufferlösung (pH = 9,30).
Ordinate: Extinktionsdifferenz.
Spektralfotometer Beckman DK 1.
Meßstrahlung: 293 mµ, Schichtdicke: 1 cm.

Die Harnsäurebestimmungen im Serum und Urin der Urolithiasis-Patienten und der Kontrollpersonen wurden mit Hilfe einer Mikromodifikation der von Praetorius angegebenen Methode durchgeführt.

1.) Reagentien

a) 0,07 M Glycinpuffer (pH = 9,3)

2,6275 g Glycin werden in ca. 400 ml bidestilliertem Wasser gelöst. Unter ständigem Rühren erfolgt Zugabe von 11 ml einer 1-n-NaOH bei ständiger Kontrolle des pH an der Glaselektrode. Einstellung des Puffers auf pH = 9,30. Dann wird auf 500 ml mit bidestilliertem Wasser aufgefüllt. Aufbewahrung im Kühlraum.

b) Uricase-Lösung

Enzympräparat: Uricase Löwens (Lovens Kemiske Fabrik, Kopenhagen). Der Inhalt einer Ampulle (75 E) wird in 0,25 ml Puffer gelöst. Aufbewahrung im Kühlschrank bei + 4 C^{o} (stabil bis zu zwei Wochen).

2.) Durchführung

a) Bestimmung im Serum

In eine Quarzküvette (Schichtdicke 1 cm) werden gegeben:
0,97 ml Pufferlösung, pH = 9,3
0,03 ml Serum.
Die Küvette wird in den Testkanal des Spektralfotometers Beckman DK 1 gestellt, und bei einer Meßstrahlung von 293 mμ wird die Extinktion registriert. Dann werden 0,01 ml Uricase-Lösung auf einen kleinen Polyaethylenlöffel (Plümper) pipettiert und mit diesem in die Küvette, die im Fotometer belassen wird, eingerührt (Start der Reaktion). Der Extinktionsabfall wird bis zum Erreichen eines konstanten Endwertes registriert(s.Abb.3).

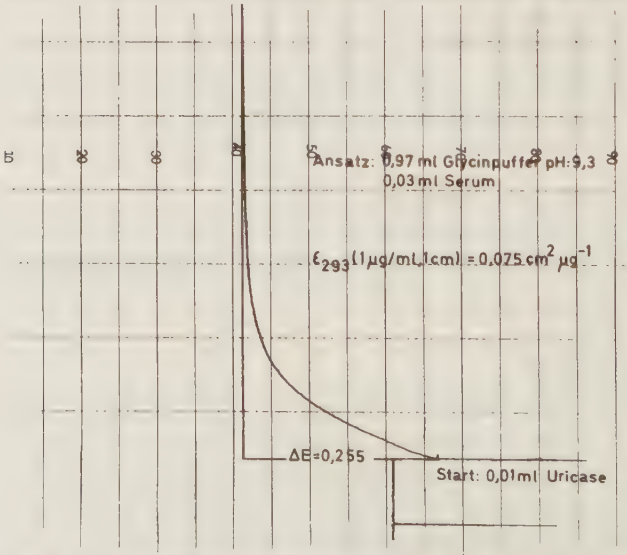


Abb. 3: Enzymatisch-optische Analyse von Harnsäure im Serum. Testbedingungen und -zusammensetzung s. Text.

b) Bestimmung im Harn
Urin wird 1:10 verdünnt.
Testansatz:
0,98 ml Puffer pH = 9,3
0,02 ml verdünnter Harn.
Da die Konzentration der Harnsäure im Harn sehr unterschiedlich ist, müssen bei zu geringer Extinktionsänderung die eingesetzten Puffer- und Harnvolumina variiert werden. Start mit 0,01 ml Uricase-Lösung.

3.) Berechnung

Die Harnsäurekonzentration der eingesetzten Proben beträgt:

$$C = \frac{\Delta E \cdot V_1}{\varepsilon \cdot d \cdot V_2} \ \mu g/ml = \frac{\Delta E \cdot V_1}{0{,}075 \cdot 1 \cdot V_2} \ \mu g/ml$$

ΔE = Extinktionsdifferenz
V_1 = Gesamtvolumen in der Küvette
V_2 = Volumen der eingesetzten Probe
ε = Extinktionskoeffizient
d = Schichtdicke

IV. Methodenvergleich

Lous und Sylvest (46) verglichen 1953 die kolorimetrische Methode der Harnsäurebestimmung im Serum nach Folin und die titrimetrische Methode nach Brochner-Mortensen mit der enzymatischen Bestimmung. Die Abbildung 4 zeigt das Ergebnis von vergleichenden Harnsäurebestimmungen in 188 Blutproben mit der enzymatischen und der kolorimetrischen Methode.

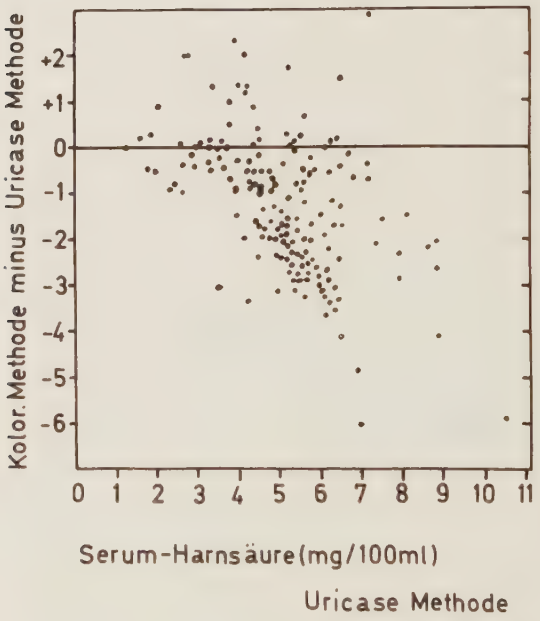


Abb. 4: Harnsäurebestimmungen in 188 verschiedenen Blutproben mit der Uricase- und der kolorimetrischen Methode. Nach Lous und Sylvest (46).

Jedes Ergebnispaar in mg/100 ml wird durch einen Punkt wiedergegeben. Die Abzisse zeigt die Harnsäurekonzentrationen im Serum, die mit der Uricase-Methode

gefunden wurden, die Ordinate die Differenz zwischen den kolorimetrisch und den enzymatisch gewonnenen Werten. Die Punkte, die Versuche darstellen, bei denen gleiche Serum-Harnsäure-Konzentrationen mit beiden Methoden gefunden wurden, liegen also in der O-Achse. Versuche, bei denen die kolorimetrische Methode einen höheren Wert ergab als die enzymatische, werden durch Punkte oberhalb der Null-Linie dargestellt, Punkte unterhalb der Null-Achse geben Versuche wieder, bei denen der kolorimetrisch gefundene Wert niedriger lag als der enzymatisch gewonnene Wert.

Das Diagramm zeigt:

1. Die Punkte streuen stark in vertikaler Richtung, d.h. die Ergebnisse stimmen schlecht überein.
2. Die große Mehrheit der Punkte liegt unterhalb der O-Achse, d.h. die kolorimetrische Methode ergab meistens niedrigere Resultate.
3. Die Tendenz zu niedrigen kolorimetrischen Ergebnissen ist am ausgeprägtesten bei den hohen enzymatischen Werten.

Abbildung 5 zeigt das Ergebnis von vergleichenden Harnsäurebestimmungen in 233 Blutproben mit der enzymatischen und der titrimetrischen Methode. Hier liegen die weitgestreuten Punkte nahezu alle über der O-Linie, d.h. die titrimetrische Bestimmung ergibt höhere Serum-Harnsäure-Konzentrationen als die enzymatische.

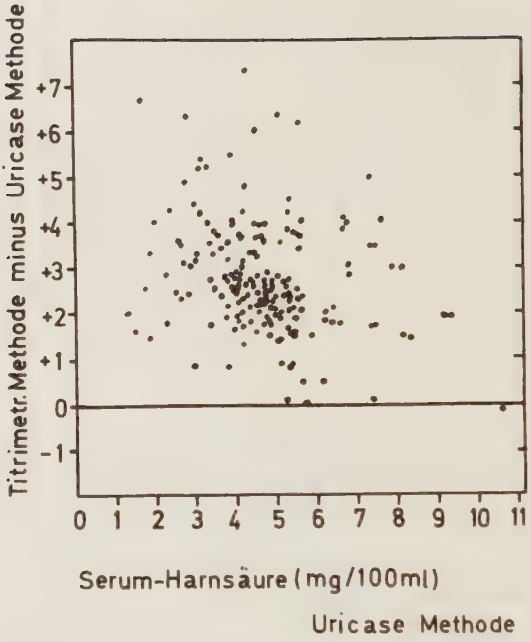


Abb. 5: Harnsäurebestimmungen in 233 verschiedenen Blutproben mit der Uricase- und der titrimetrischen Methode. Nach Lous und Sylvest (46).

In beiden Diagrammen streuen die Punkte derartig stark, daß es unmöglich ist, eine Korrelation zwischen den enzymatisch bestimmten Harnsäurekonzentrationen im Serum und den titrimetrisch bzw. kolorimetrisch gemessenen Werten festzustellen. Weder durch Addition oder Subtraktion einer bestimmten Zahl noch durch einen Multiplikationsfaktor läßt sich ein Wert aus dem anderen berechnen.

V. Ergebnisse der vergleichenden Serum- und Urin-Untersuchungen bei Patienten mit Harnsäuresteindiathese, Oxalatsteindiathese und bei Kontrollpersonen ohne Nephrolithiasis

1.) Serum-Harnsäure-Konzentrationen

a) Harnsäure im Serum von Normalpersonen

Bei 31 Personen ohne Nephrolithiasis wurde mit der enzymatischen Bestimmungsmethode im Mittel eine Serum-Harnsäure-Konzentration von $x = 4,59$ mg/100 ml gefunden. Die Standardabweichung s betrug 1,36 mg/100 ml. Eine Aufschlüsselung nach dem Geschlecht der Versuchspersonen erfolgte wegen der Kleinheit des Kollektivs nicht. Setzt man als Grenzen des Normalbereichs $x \pm 2\,s$ fest, so ergibt sich ein Normalbereich für die Serum-Harnsäure-Konzentration von 1,87 mg/100 ml bis 7,31 mg/100 ml. Die gefundenen Normalwerte stimmen gut mit den von Zöllner(81) angegebenen Werten überein, denen die Untersuchungsergebnisse bei 265 männlichen und 119 weiblichen Blutspendern zugrunde liegen. Zöllner gibt als Mittelwert für Männer 4,86 $\pm$ 2,64 mg/100 ml und für Frauen 4,05 $\pm$ 2,58 mg/100 ml an. Als für die Klinik zweckmäßiger Normalbereich werden von ihm für Frauen Werte von 2,0 - 6,35 mg/100 ml und für Männer von 2,65 - 6,80 mg/100 ml angegeben.
Bei Kollektiven, die ähnlich dem unsrigen nur sehr klein waren, fanden nordamerikanische Autoren einen Normalbereich für Männer von 4,1 - 6,6 mg/100 ml bei einem Mittelwert von 5,6 mg/100 ml (69) und von 4,5 m 100 ml bis 8,3 mg/100 ml bei einem Mittelwert von 6,0 mg/100 ml (64) sowie für Frauen Normalbereiche

in den Grenzen
3,4 - 6,1 mg/100 ml (Mittelwert 4,5 mg/100 ml) (69)und
3,4 - 6,0 mg/100 ml (Mittelwert 4,7 mg/100 ml) (64).

b) Harnsäure im Serum von Kranken mit Oxalatsteindiathese

Bei 25 Oxalatsteinkranken ohne Zeichen einer Niereninsuffizienz wurde eine durchschnittliche Serum-Harnsäure-Konzentration von 5,58 mg/100 ml gefunden. Die Standardabweichung betrug s = 1,012. Die statistische Analyse ließ keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der Oxalatsteinbildner und dem Normalkollektiv erkennen.

c) Harnsäure im Serum von Patienten mit Harnsäuresteindiathese

Bei einer Gruppe von 48 Harnsäuresteinkranken ohne klinisch manifeste Niereninsuffizienz und ohne klinische oder anamnestische Hinweise auf eine Gicht, also bei sog. idiopathischen Harnsäuresteinbildnern (Atsmon und de Vries), wurde für die Serum-Harnsäure-Konzentration ein Mittelwert von $x = 7,79 \pm 1,328$ mg/100 ml gefunden. Der Mittelwert dieser Gruppe unterscheidet sich statistisch signifikant sowohl vom Mittelwert des Normalkollektivs als auch vom Mittelwert der Oxalatsteinbildnergruppe ($p < 0,001$).

Die Abbildung 6 gibt die in den einzelnen Gruppen gefundenen Serum-Harnsäure-Konzentrationen wieder.

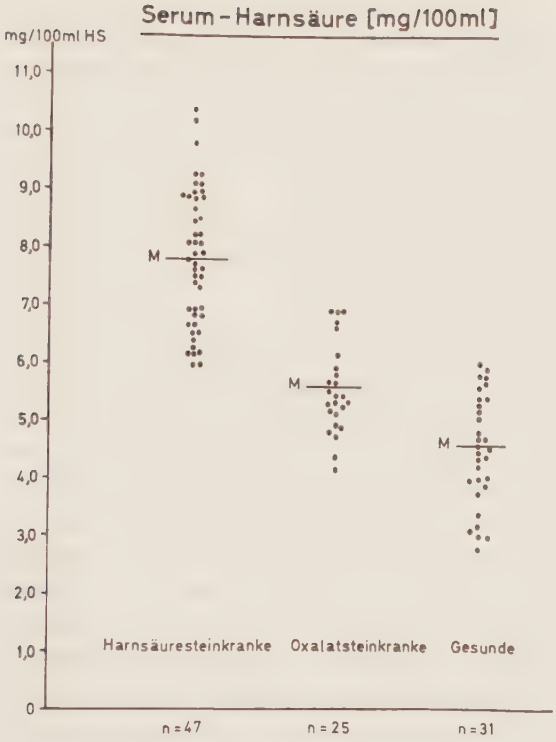


Abb. 6 Serum-Harnsäure-Konzentrationen bei Urolithiasispatienten und Normalpersonen

2.) Harnsäureausscheidung im 24-h-Urin

a) Harnsäure im 24-h-Urin von Oxalatsteinbildnern

Bei 25 Kranken mit einer Oxalatsteindiathese fand sich eine mittlere Ausscheidung von 519 mg Harnsäure im 24-h-Urin. Die Standardabweichung betrug s = 153,0.

Auffallend ist die große Streuung dieser Werte bei einem Minimalwert von 111 mg/24 h und einer maximalen Ausscheidung von 956 mg/24 h.

b) Harnsäure im Urin von Patienten mit einer Harnsäuresteindiathese

In dieser Gruppe, die 47 Patienten umfaßte, betrug die mittlere Harnsäureausscheidung / 24 h 536 mg bei einer Standardabweichung von s = 199,6. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der tgl. renalen Harnsäureausscheidung der Harnsäuresteinbildner und der Oxalatsteinkranken konnte nicht festgestellt werden.

Die Angaben in der Literatur über die Höhe der Serum-Harnsäurekonzentration und der täglichen Harnsäureausscheidung im Urin bei Patienten mit einer Harnsäuresteindiathese sind sehr widersprüchlich. Erschwert wird die Übersicht dadurch, daß von vielen Autoren nicht zwischen Harnsäuresteinkranken mit einer Gicht und solchen mit idiopathischer Harnsäuresteinbildung unterschieden wird. Natürlich liegen die Mittelwerte für die Serum-Harnsäure-Konzentration und die Harnsäureausscheidung im Urin in Kollektiven von Harnsäuresteinkranken, die eine größere Zahl von Gichtpatienten einschließen, höher als in Vergleichsgruppen von Patienten mit Harnsteinen anderer Zusammensetzung und von Normalpersonen. Darüber hinaus finden sich nur selten Angaben darüber, ob Personen, bei denen die Serum-Harnsäure-Konzentration aus anderen Gründen hätte höher sein können, aus dem jeweilig untersuchten Krankengut ausgeschieden wurden.

In der Literatur finden wir im wesentlichen zwei gegensätzliche Feststellungen:

a) Bei Harnsäuresteinpatienten sind entweder die Serum-Harnsäure-Konzentration oder die tägliche Harnsäureausscheidung im Urin oder beide erhöht.

b) Bei Harnsäuresteinbildnern ohne Gicht sind sowohl die Serum-Harnsäure-Konzentration als auch die tägliche Harnsäureausscheidung im Urin normal. Eine

Hyperuricaemie und eine zumindest zeitweilige Hyperuricosurie finden sich lediglich bei Harnsäuresteinkranken mit einer Gicht in Übereinstimmung mit den Befunden bei Gichtpatienten ohne Urolithiasis.

H. Paillard et Madelaine H. Paillard, Lederer, Sérane et J. von Keerberghen fanden bei 90 % der von ihnen untersuchten 270 Patienten eine Hyperuricaemie, in 10 % der Fälle war die Hyperuricaemie stärker ausgeprägt (8,0 - 10,0 mg % nach der nicht-enzymatischen Methode Folin-Grigaut) in der Mehrzahl der Fälle war die Harnsäurekonzentration im Serum jedoch nur mäßig erhöht (6,0 - 8,0 mg %) (zit. n. 21).

Nach Muellner und Sears (55) haben ein Drittel der Patienten mit Harnsäuresteinen eine Hyperuricaemie. Die Autoren betonen, daß der Befund einer Hyperuricaemie bei Patienten mit röntgenologisch festgestellten nicht schattengebenden Steinen die Diagnose eines Harnsäuresteins sehr wahrscheinlich macht.
Armstrong und Greene (3) beobachteten bei nur 21 % ihrer 85 Harnsäuresteinkranken ohne Gicht eine Hyperuricaemie.
Bei 33 % der von Mates und Krizek (48) untersuchten Harnsäuresteinpatienten lag die Harnsäurekonzentration im Serum über 5 mg %.
Nach Boyce (zit. n. 74) haben ca. 20 % der Harnsäuresteinbildner eine essentielle Hyperuricaemie.
4 der 14 von Melick und Henneman (51) untersuchten Patienten mit idiopathischer Harnsäuresteindiathese zeigten eine Hyperuricaemie.
Abrami und Lichtwitz, Coste und Delbarre, Cottet und Mikol (21) sowie Cottet (21) konnten bei Harnsäuresteinpatienten ohne Gicht keine Hyperuricaemie beobachten.

In Übereinstimmung mit diesen Autoren wurden von Atsmon, de Vries und Frank (4) sowohl hinsichtlich der mittleren Serum-Harnsäurekonzentration als auch der mittleren Minimal- und Maximalwerte für die Serum-Harnsäure bei mehrfachen Messungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen idiopathischen Harnsäuresteinbildnern ohne manifeste Niereninsuffizienz, Patienten mit calciumhaltigen Konkrementen, solchen mit Cystinsteinen und Normalpersonen gefunden. Nur bei 8 von 96 Harnsäuresteinpatienten ohne familienanamnestische Hinweise auf eine Gicht fand sich eine Hyperuricaemie (über 6,5 mg %). Alle untersuchten Personen nahmen eine Normalkost zu sich. Die Autoren weisen darauf hin, daß die Kost der von ihnen untersuchten Bevölkerung Israels im allgemeinen ziemlich purinarm ist und sie weder bei ihren Harnsäuresteinpatienten noch bei gesunden Kontrollpersonen Unterschiede in der Serum-Harnsäurekonzentration und in der renalen Harnsäureausscheidung in Abhängigkeit von der Einnahme einer normalen oder purinarmen Kost beobachten konnten.

Umstritten wie die Höhe der Serum-Harnsäure-Konzentration bei Harnsäuresteinbildnern im Vergleich zu Gesunden und anderen Nierensteinkranken ist auch die Höhe der täglichen Harnsäureausscheidung bei diesen Patienten. Autoren wie Paillard (21), Sérane und Lederer (67) und Suby (72), die bei ihren Harnsäuresteinpatienten eine Hyperuricaemie fanden, berichten auch über eine damit einhergehende Hyperuricosurie.

Hingegen wird von den Autoren, die bei ihren Patienten mit einer idiopathischen Harnsäuresteindiathese eine Normouricaemie feststellten, über eine gleichzeitige Normouricosurie dieser Kranken berichtet. So fanden Cottet und Mitarbeiter (21) unter normaldiätetischen

Bedingungen keinen statistisch signifikanten Unterschied in der täglichen Urin-Harnsäureausscheidung zwischen Harnsäure-, Oxalat-, Phosphat- und Oxalat-Phosphatsteinbildnern und gesunden Kontrollpersonen.

Die von Atsmon und de Vries (4) untersuchten Patienten mit Harnsäuresteinen ohne und mit Gicht unterschieden sich nicht signifikant in ihrer durchschnittlichen täglichen renalen Harnsäureausscheidung von Patienten mit calciumhaltigen Steinen und von Gesunden. Die Autoren konnten keine direkte Beziehung zwischen renaler Harnsäureausscheidung und Harnsäuresteinbildung feststellen. Bei einigen ihrer Harnsäuresteinkranken, und zwar solchen mit und ohne Gicht, fanden sie aufgrund von Untersuchungen bei purinarmer Diät eine Anomalie des Harnsäurestoffwechsels, die sich in einer Überproduktion von Harnsäure und einer hohen renalen Clearance (vermehrte Harnsäureausscheidung bei normaler Serum-Harnsäurekonzentration)manifestierte. Einige der Harnsäuresteinpatienten zeigten auffallend starke Schwankungen der täglichen Harnsäureausscheidung im Urin.

Der Wert aller dieser die Serum-Harnsäurekonzentration und die renale Harnsäureausscheidung betreffenden zitierten Befunde wird erheblich eingeschränkt durch die in einem der vorangehenden Abschnitte dargelegten Mängel der zur Harnsäurebestimmung verwandten nicht-enzymatischen Methoden. Im Hinblick auf die umstrittene Hyperuricaemie der Harnsäuresteinpatienten wird noch einmal auf den Methodenvergleich von Lous und Sylvest hingewiesen, der nicht nur erkennen ließ, daß die in den angelsächsischen Ländern und Mitteleuropa gebräuchlichste colorimetrische Methode nach Folin allgemein niedrigere Serum-Harnsäure-Konzentrationen ergibt als die Uricase-Methode, sondern auch, daß die Unterschiede zwischen

den Ergebnissen der beiden Methoden am stärksten ausgeprägt sind im Bereich der enzymatischen Werte oberhalb von 6,0 mg/100 ml.

3.) Serum-Elektrolyt-Konzentrationen bei Oxalat- und Harnsäuresteinbildnern

Die durchschnittliche Serum-Ca-Konzentration in der Gruppe der Oxalatsteinbildner betrug 10,42 ± 0,198 mg/100 ml und in der Gruppe der Harnsäuresteinkranken 10,13 ± 0,598 mg/100 ml. Der Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Kollektive war statistisch nicht signifikant.
Bei 5 der 25 Oxalatsteinpatienten fand sich eine Serum-Ca-Konzentration von 11,0 mg/100 ml und darüber. Der Maximalwert in der Gruppe betrug 11,6 mg/100 ml.
Unter den 47 Harnsäuresteinkranken waren drei, deren Serum-Ca-Konzentration bei 11,0 mg/100 ml oder darüber lag. Bei einem der Patienten fand sich eine Serum-Ca-Konzentration von 12,2 mg/100 ml. Einige der Patienten, deren Serum-Ca-Konzentration bei 11,0 mg/100 ml oder darüber lag, wurden stationär wegen der Verdachtsdiagnose eines primären Hyperparathyreoidismus untersucht. Bei einem der Oxalatsteinpatienten konnte diese Diagnose gesichert und die Indikation zur operativen Exploration der Nebenschilddrüsen gestellt werden. Obwohl die Exploration negativ verlief, muß aufgrund der Kontrolluntersuchungen an der Diagnose festgehalten werden. Bei diesem Patienten wird eine Revision des vorderen Mediastinums nach weiterer Verlaufsbeobachtung erwogen. Leider handelt es sich bei dem in der Gruppe der Harnsäuresteinkranken beobachteten Maximalwert von 12,2 mg/100 ml um einen einmaligen Befund, der nicht kontrolliert werden konnte.

Berichte über Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus und Harnsäuresteinen liegen vor von Mintz (54), Howard (39), Veenema (76) und Atsmon (4). Während Howard bei diesen Patienten ein zufälliges Zusammentreffen zweier unabhängiger Erkrankungen annimmt, wird von Mintz ein kausaler Zusammenhang nicht ausgeschlossen.

Die Serum-Kalium-Konzentrationen lagen sowohl bei den Oxalatsteinkranken als auch bei den Patienten mit einer Harnsäuresteindiathese durchweg im Normalbereich (4,1 - 5,6 mval/l). Lediglich bei einem der Oxalatsteinpatienten bestand eine deutliche Hypokaliämie.

Der Mittelwert der Serum-K-Konzentration bei den Oxalatsteinbildnern betrug 4,696 $\pm$ 0,441 mval/l und bei den Patienten mit einer Harnsäuresteindiathese 4,853 $\pm$ 0,434 mval/l.

Statistisch signifikante Unterschiede in der Serum-Natrium-Konzentration der beiden Gruppen von Urolithiasispatienten bestanden nicht. Die Serum-Na-Konzentrationen betrugen im Mittel bei den Oxalatsteinpatienten 139,2 $\pm$ 3,057 mval/l und bei den Harnsäuresteinpatienten 139,1 $\pm$ 4,51 mval/l.

Die in beiden Gruppen von Urolithiasispatienten gefundenen Mittelwerte für die Serum-Konzentration des anorganischen Phosphors (bei den Oxalatsteinpatienten 3,303 $\pm$ 0,654 mg/100 ml und bei den Harnsäuresteinpatienten 3,410 $\pm$ 0,455 mg/100 ml) unterscheiden sich nur sehr wenig von dem Mittelwert bei Gesunden, den Horn u.a.(38) aufgrund der Phosphorbestimmung im Serum von 276 Blutspendern zu x = 3,65 $\pm$ 0,489 mg/100 ml errechneten.

Bei zwei von 25 Oxalatsteinpatienten und zwei von 47

Harnsäuresteinpatienten wurde eine deutliche Hypophosphataemie ($P < 2,5$ mg/100 ml) beobachtet. Bei dem einen der beiden Oxalatsteinbildner handelte es sich um den oben erwähnten Fall von primärem Hyperparathyreoidismus.

4.) Gesamteiweiß im Serum

Die in beiden Kollektiven von Urolithiasispatienten gefundenen Mittelwerte für die Konzentration des Gesamteiweißes im Serum von $x = 7,70 \pm 0,677$ mg/100 ml bei Oxalatsteinpatienten und von $x = 7,456 \pm 0,493$ mg/100 ml bei Harnsäuresteinpatienten unterschieden sich nicht statistisch signifikant voneinander.

5.) Elektrolytausscheidung im 24-h-Urin

Die im 24-h-Urin durchschnittlich ausgeschiedene Ca-Menge betrug bei Patienten mit Oxalatsteindiathese $243,2 \pm 93,5$ mg. Bei den Kranken mit einer Harnsäuresteindiathese fand sich eine mittlere tägliche renale Ca-Exkretion von $203,3 \pm 124,4$ mg. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß die Patienten fast ausnahmslos Trinkkuren mit unterschiedlich großen Tagesmengen von verschieden stark calciumhaltigen Brunnenwässern aus verschiedenen Quellen durchführten.

Unter Berücksichtigung der Kurbedingungen, denen die Nierensteinkranken in Bad Wildungen unterliegen, hat sich bei der Auswertung von Befunden, die bei insgesamt 876 Kranken erhoben wurden, eine obere Normgrenze für die Ca-Exkretion von 300 mg bei Männern und von 250 mg bei Frauen als klinisch brauchbar erwiesen (37).

Eine Hypercalciurie von über 300 mg Ca/24 h wurde bei 6 von 24 Oxalatsteinkranken und bei 6 von 47 Harnsäuresteinkranken beobachtet. Eine Hypocalciurie unter

100 mg Ca/24 h fand sich bei den Patienten mit Oxalatsteindiathese keinmal, bei den Kranken mit Harnsäuresteindiathese hingegen 9 mal.

Wenn auch der Unterschied in der renalen Calcium-Exkretion der beiden Kollektive statistisch nicht signifikant ist ($0,1 < P < 0,2$), so lassen die Befunde doch ein gehäuftes Vorkommen einer Hypocalciurie in der Gruppe der Harnsäuresteinbildner erkennen.
Melick und Henneman (51) beobachteten bei ihren Harnsäuresteinpatienten eine im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen deutlich verminderte Calcium-Ausscheidung im Urin, die im Durchschnitt bei 41 mg/24 h lag. Eine Erklärung dieses Befundes wird von den Autoren nicht gegeben.
Atsmon und Mitarbeiter (4) stellten zwar eine Hypocalciurie bei einigen ihrer Patienten fest, betonen jedoch, daß eine verminderte renale Calcium-Exkretion kein allgemeines Kriterium der Harnsäuresteindiathese darstellt.
Cottet (21) fand keinen Unterschied zwischen den von Harnsäuresteinbildnern und gesunden Kontrollpersonen im 24-h-Urin ausgeschiedenen Calciummengen.

Harnsäuresteinpatienten und Oxalatsteinkranke unterschieden sich weder hinsichtlich ihrer täglichen Natrium-Ausscheidung im Urin noch in der Menge des täglich mit dem Urin ausgeschiedenen Kaliums statistisch signifikant voneinander. Bei den Harnsäuresteinbildnern betrug die mittlere Urin-Kalium-Menge 1794 $\pm$ 693,2 mg/24 h und die mittlere Natrium-Ausscheidung 2915 $\pm$ 1021,1 mg/24 h. Bei den Oxalatsteinbildnern wurde für das Urin-Kalium 1994 $\pm$ 555,8 mg/24 h und für das Urin-Natrium 3287 $\pm$ 1584,3 mg/24 h gefunden. Bei beiden Elektrolyten ist die Streuung

erheblich. Die ausgeschiedenen Mengen schwanken allgemein beträchtlich je nach der Kost. Bei den Patienten, über die hier berichtet wird, ist außerdem der schon oben erwähnte Einfluß der Trinkkuren zu beachten.

Die tägliche Phosphorausscheidung im Urin betrug in der Gruppe der Oxalatsteinbildner im Mittel 790,1 ± 230,4 mg/24 h und in der Gruppe der Harnsäuresteinbildner 881,2 ± 187,9 mg/24 h. Der Unterschied in der täglich renalen Phosphorexkretion zwischen den beiden Kollektiven ist statistisch nicht signifikant ($0,1 < P < 0,2$). Die in beiden Gruppen von Nierensteinkranken gefundenen Mittelwerte sind ähnlich denjenigen, die Atsmon u.a. (4) bei einer 43 Personen umfassenden Gruppe von Gesunden fanden. Als mittlere tägliche Phosphorausscheidung der Normalpersonen wird von diesen Autoren 885 mg angegeben.

Dies entspricht den Beobachtungen Cottets (21), der bei Normalpersonen und bei Urat-, Phosphat-, Oxalat- und Oxalatphosphatsteinkranken eine etwa gleich große Phosphorausscheidung im 24-h-Urin fand. Atsmon u.a. (4) beobachteten hingegen eine relativ niedrige Phosphorausscheidung im Urin von Patienten mit einer Harnsäuresteindiathese.
In einer Gruppe von 127 Patienten mit idiopathischer Harnsäuresteindiathese fanden sie eine mittlere tägliche Phosphorexkretion von 628 mg, in einer Gruppe von 40 Patienten mit Gicht und Harnsäuresteinen betrug diese nur 550 mg. Nach Ausschluß aller Patienten mit einer manifesten Niereninsuffizienz fanden sie Durchschnittswerte von 689 mg bei den idiopathischen Harnsäuresteinbildnern und von 857 mg bei den Gichtpatienten mit Harnsäuresteinen. Der Unterschied in der täglichen Phosphorausscheidung zwischen den Patienten mit idiopathischer Harnsäuresteindiathese ohne Niereninsuffizienz und den Normalpersonen war statistisch

signifikant, derjenige zwischen den Gichtpatienten mit Harnsäuresteinen und den Normalpersonen hingegen nicht.

6.) Urinvolumen und spezifisches Gewicht

Die von den Oxalatsteinpatienten durchschnittlich produzierte Harnmenge von 1310 ± 640 ml/24 h unterschied sich nicht statistisch signifikant von dem 24-h-Harnvolumen der Harnsäuresteinkranken von 1278 ± 507 ml/24 h und von den diesbezüglichen Normalwerten, die von Kuhl et al. (43) mit 1253 ± 490 ml/24 h angegeben werden.

Auch hinsichtlich des mittleren spezifischen Gewichtes des 24-h-Harns ließen die statistischen Auswertungen keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen von Nephrolithiasispatienten erkennen. Es wurde bei den Harnsäuresteinpatienten ein mittleres spez. Gewicht von 1016,2 ± 7,7 und bei den Oxalatsteinbildnern von 1017,5± 9,0 gefunden.
Zwar ist nach Ansicht zahlreicher Autoren der therapeutische Wert eines durch hohe Flüssigkeitszufuhr erzielten großen Urinvolumens mit entsprechender Herabsetzung der Harnsäurekonzentration bei Harnsäuresteinpatienten nicht von der Hand zu weisen, und es wäre im Einzelfall durchaus denkbar, daß bei Patienten mit einer Harnsäuresteindiathese ein niedriges Urinvolumen die Harnsäuresteinbildung fördert, jedoch kommt einer evtl. Oligurie mit daraus resultierender Harnsäurekonzentrationserhöhung im Urin keine primäre kausale Bedeutung für die Harnsäuresteinbildung zu.
Hierfür sprechen auch die Beobachtungen Atsmons u.a. (4), die bei Untersuchungen in den heißen südlichen Teilen Israels bei vollständig gesunden Personen oft die Ausscheidung minimaler Tagesmengen eines extrem hochgestellten Urins mit Harnsäure-Konzentrationen bis zu 250 mg/100 ml fanden. Bei keinem der Personen fand sich ein Anhalt für eine Harnsäuresteinbildung.

7.) Urin-pH

Die pH-Bestimmungen im 24-h-Urin bei 24 Oxalatsteinpatienten ergaben einen Mittelwert von 6,05 ± 0,63. Der mittlere pH-Wert in der Gruppe der 47 Harnsäuresteinkranken war deutlich niedriger und betrug 5,48 ± 0,638. Der Unterschied zwischen den Mittelwerten der beiden Kollektive ist statistisch signifikant ($P < 0,001$).

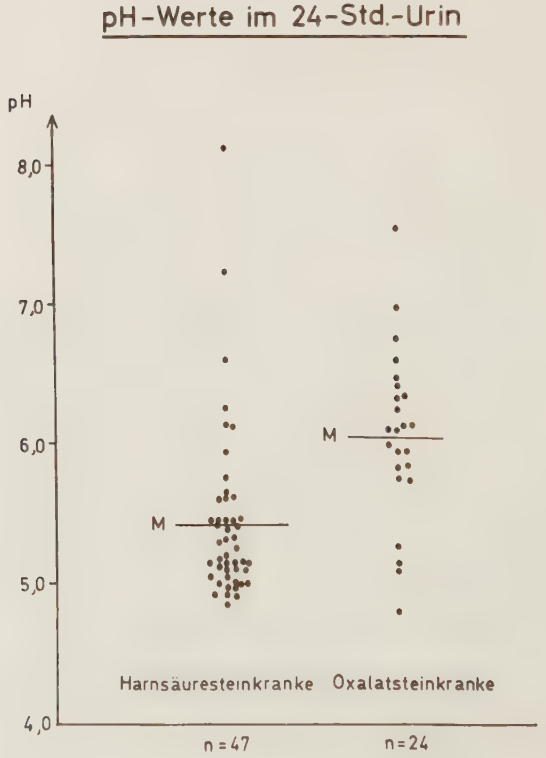


Abb. 7: pH-Werte im 24-h-Sammelurin von 47 Harnsäure- und 24 Oxalatsteinkranken. Die Mittelwerte sind jeweils gekennzeichnet.

Dieser Befund stimmt überein mit den Beobachtungen vieler anderer Autoren (6, 34, 50), die darüber berichten, daß bei Patienten mit einer Harnsäuresteindiathese überwiegend niedrige Urin-pH-Werte gefunden werden. Cottet (21) fand bei 26 Harnsäuresteinpatienten im 24-h-Urin einen mittleren pH-Wert von 5,5 ± 0,29. Die pH-Werte variierten zwischen 5,00 und 6,2. Von Cottet und Mitarbeitern durchgeführte vergleichende pH-Messungen im 24-h-Urin bei jeweils 19 Personen umfassenden Gruppen von Gesunden, Harnsäurestein-, Phosphatstein- und Oxalatsteinpatienten ergaben folgende Werte:

	Normalpers.	Harns. steinkr.	Phosphatsteinkr.	Oxalatst.
pH	6,0 ± 0,36	5,5 ± 0,33	6,5 ± 0,515	5,9 ± 0,346

Cottet folgert aus diesen Befunden, daß bei normaler Kost ein im 24-h-Urin gemessenes pH oberhalb von 6,2 eine Harnsäuresteinbildung und ein pH unterhalb von 5,8 eine Phosphatsteinbildung ausschließen. Er weist ausdrücklich darauf hin, daß die Überschneidung des pH-Grenzbereiches für die einzelnen Steinarten, die Aussagekraft der pH-Messung im 24-h-Urin im Hinblick auf die zu erwartende Steinart erheblich beeinträchtigt.

Die Feststellung Cottets bedarf allerdings in einem Punkte einer wichtigen Einschränkung. Selbstverständlich schließt der Befund eines hohen Urin-pH bei Bestehen einer Harnwegsinfektion mit harnstoffspaltenden Bakterien, die bekanntlich zu einer Alkalisierung des Urins führt, das Vorhandensein von Harnsäuresteinen nicht aus.

Atsmon u.a. (4) kommen aufgrund von Messungen des pH im Morgenurin von Patienten mit Nierensteinen verschiedener Art zu dem Schluß, daß der wiederholte Befund

eines pH-Wertes unter 5,5 den Verdacht auf Harnsäuresteine weckt oder verstärkt. Keinen Aufschluß über die Steinart geben pH-Werte über 5,5 bei Patienten mit einer Harnwegsinfektion. Bei diesen fanden die Autoren häufig gemischte Harnsäuresteine, die Phosphat und Carbonat enthielten. Ein Urin-pH über 5,5 schließt allerdings auch bei Patienten, die keinen Harnwegsinfekt haben, die Diagnose von Harnsäuresteinen keineswegs aus. Auf der anderen Seite schließt ein pH zwischen 5,5 und 5,0 nicht die Diagnose von Oxalatsteinen aus. Unter 47 Oxalatsteinpatienten fanden Atsmon und Mitarb. immerhin 12 mit einem Urin-pH zwischen 5,0 und 5,5.
Bei Patienten, die mit Carbonaten und Phosphaten gemischte Harnsäuresteine hatten, lag der pH-Wert statistisch signifikant höher als bei Patienten mit reinen Harnsäuresteinen. Die Differenz im Urin-pH zwischen Patienten mit reinen Harnsäuresteinen und solchen, deren Harnsäurekonkremente Beimischungen aus Oxalat enthielten, war hingegen statistisch nicht signifikant.

Bemerkenswert sind die Beobachtungen Atsmons u.a., daß viele Harnsäuresteinpatienten bei wiederholter Untersuchung eine große Konstanz der im Morgenurin gemessenen pH-Werte zeigten, während die Patienten mit calciumhaltigen Steinen größere pH-Schwankungen aufwiesen.

Weiterhin machten diese Autoren die interessante Beobachtung, daß sie bei einigen ihrer Harnsäuresteinpatienten in allen Urinportionen während eines Tages einen nahezu konstanten pH-Wert fanden.

		HS [mg/100ml]	Ca [mg/100ml]	K [mval/l]	Na [mval/l]	P [mg/100ml]	Ges.E. [g/100ml]
Oxalatsteinkranke	X	5,575	10,42	4,696	139,2	3,303	7,702
	S	1,012	0,198	0,441	3,057	0,654	0,677
	$\frac{S}{\sqrt{n}}$	0,203	0,038	0,09	0,637	0,132	0,135
	n	25	25	23	23	25	25
Harnsäuresteinkranke	X	7,787	10,13	4,853	139,1	3,41	7,456
	S	1,328	0,589	0,434	4,51	0,455	0,493
	$\frac{S}{\sqrt{n}}$	0,193	0,086	0,065	0,902	0,066	0,089
	n	47	47	44	25	47	31

Tabelle 1: Serum-Konzentrationen von Harnsäure, Calcium, Kalium, Natrium, anorganischem Phosphor und Gesamt-Eiweiß bei Harnsäure- und Oxalatsteinkranken.

x = Mittelwert

s = Standardabweichung

$\frac{s}{\sqrt{n}}$ = mittlere Standardabweichung der Mittelwerte

n = Zahl der Patienten

		HS [mg/24h]	Ca [mg/24h]	K [mg/24h]	Na [mg/24h]	P [mg/24h]	Vol. [ml/24h]	pH	spez.G.
Oxalatsteinkranke	x	518,72	243,2	1794	2915	790,1	1310,4	6,050	1017,5
	s	153,03	93,5	693,2	1021,1	230,4	640,1	0,630	9,0
	$\frac{s}{\sqrt{n}}$	30,61	18,0	151,4	208,4	47,0	128,6	0,128	1,8
	n	25	24	21	24	24	25	24	24
Harnsäuresteinkranke	x	536,27	203,2	1994	3287	881,2	1278,3	5,458	1016,2
	s	199,6	124,4	555,8	1584,3	187,9	507,1	0,638	7,7
	$\frac{s}{\sqrt{n}}$	29,11	18,2	86,8	231,1	27,7	73,9	0,093	1,1
	n	47	47	41	47	46	47	47	46

Tabelle 2: Im 24-h-Sammelurin von Harnsäure- und Oxalatsteinkranken gemessene Mengen an Harnsäure, Calcium, Kalium, Natrium und anorganischem Phosphor. Volumen, pH und spezifisches Gewicht des 24-h-Urins.

x = Mittelwert

s = Standardabweichung

$\frac{s}{\sqrt{n}}$ = mittlere Standardabweichung der Mittelwerte

n = Zahl der Patienten

VI. Die Pathogenese der Harnsäuresteine

Die in den vorangegangenen Abschnitten dargelegten vergleichenden Blut- und Urinuntersuchungen bei Nephrolithiasispatienten führten zu zwei Feststellungen, die Hinweise auf mögliche Pathomechanismen der Harnsäuresteinbildung geben:

1. Bei den Patienten mit einer Harnsäuresteindiathese lag der pH-Wert des 24-h-Urins im Durchschnitt niedriger als bei Patienten mit Oxalatsteinen.
2. Bei den Harnsäuresteinpatienten wurde eine Hyperuricaemie (Harnsäure im Serum $> 6{,}5$ mg/100 ml) oder zumindest eine Tendenz zur Hyperuricaemie gefunden. Die Harnsäureausscheidung im Urin unterschied sich hingegen nicht von derjenigen der Oxalatsteinbildner.

Formalgenetisch ist die Bildung von Harnsäuresteinen im wesentlichen ein Kristallisationsproblem, d.h. der organischen Steinmatrix aus Mucoproteiden kommt keine aktive Funktion bei der Harnsäuresteinbildung zu. Wesentliche Voraussetzung der Harnsäuresteinbildung ist die Kristallisationsbereitschaft des Harns. Harnsäure und Urate können im Urin nur kristallisieren, wenn eine Übersättigung des Harns mit diesen Verbindungen vorliegt. Es ist also zu untersuchen, welche Bedeutung die oben fixierten Befunde im Hinblick auf die Löslichkeit der Harnsäure und Urate im Urin haben.

1.) Tubuläre Hyperacidogenese und Harnsäuresteinbildung

a) Löslichkeit der Harnsäure und Urate im Urin in Abhängigkeit vom Urin-pH

Auf die allgemeine Abhängigkeit der Löslichkeitsverhältnisse der verschiedenen mineralogischen Harnsteinsubstanzen im Harn von der Harnreaktion wurde schon von Meyer (53) 1929 nachdrücklich hingewiesen.

In einer gesättigten wässrigen Lösung eines Elektrolyten, die mit der festen Phase als Bodenkörper in Berührung steht, herrscht ein Lösungsgleichgewicht, das durch die Konstanz der Ionenprodukte für jede gegebene Temperatur gekennzeichnet ist, d.h. im Lösungsgleichgewicht ist bei gleichbleibender Temperatur das Produkt der molaren Ionenkonzentrationen in der Lösung eine Konstante, die als Löslichkeitsprodukt (K_{Lp}) bezeichnet wird.
Außer von der Temperatur ist das Löslichkeitsprodukt abhängig von der Gesamtkonzentration aller in der Lösung befindlichen Ionen bzw. von der Ionenstärke der Lösung.
Unter Berücksichtigung der Ionenstärke des Urins und bei einer Temperatur von 37°C wurden für die Harnsäure und ihre Salze folgende Löslichkeitsprodukte gefunden:

1. Harnsäure: $(H^+)\,(HU^-) = K_{Lp} = 10^{-8,6}$ Mol^2/l^2
2. Mononatriumurat: $(Na^+)\,(HU^-) = K_{Lp} = 10^{-4,10}$ "
3. Monoammoniumurat: $(NH_4^+)\,(HU^-) = K_{Lp} = 10^{-4,81}$ "

Der Sättigungsgrad eines Harns an Harnsäure und Uraten ergibt sich durch Vergleiche der aktuellen Ionenprodukte der Harnsäure bzw. Urate mit dem Löslichkeitsprodukt. Ist z.B. das Produkt der molaren H^+- und $Urat^-$ Ionenkonzentrationen in einem Urin zweimal so groß wie das Löslichkeitsprodukt der Harnsäure, so ist der Urin zweifach an Harnsäure übersättigt.
Aus den Dissoziationsgleichungen der Harnsäure

$$\frac{(H^+)\,(HU^-)}{(H_2U)} = K_1' = 10^{-5,2} \text{ Mol/l } (37^\circ C)$$

u.

$$\frac{(H^+)\,(U^{--})}{(HU^-)} = K_2' = 10^{-8,6} \text{ " } (18^\circ C)$$

lässt sich das Verhältnis der Konzentration der nicht dissoziierten Harnsäure zur Konzentration der primären und sekundären Urationen bei gegebener Wasserstoffionenkonzentration berechnen. Ist die Totalharnsäurekonzentration bekannt, so können daraus die Konzentration des primären Urations bei jedem beliebigen pH-Wert und hiermit die Ionenprodukte der Harnsäure bzw. der Urate bestimmt werden.
Die folgende graphische Darstellung zeigt die aufgrund der obigen Überlegungen berechneten Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure und ihrer Salze im Normalharn.

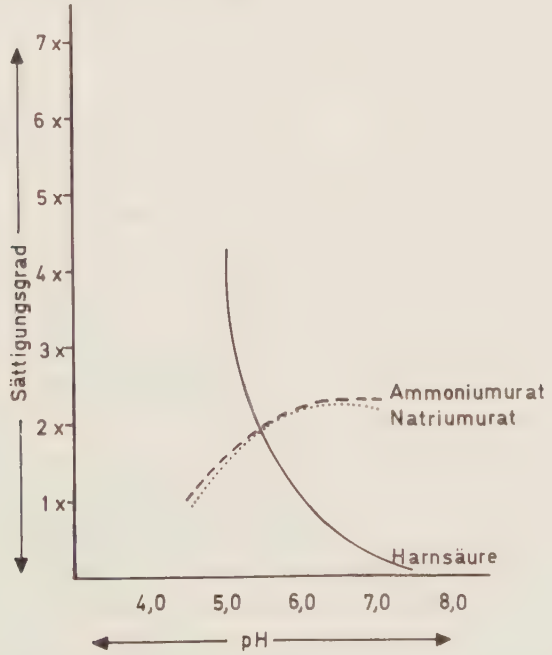


Abb. 8: Formale Sättigung eines Normalharns mit Harnsäure und deren Salzen in Abhängigkeit vom pH-Wert des Urins. Die Darstellung stützt sich auf die von Meyer (53) angegebenen Daten, die mit Hilfe der molaren Konzentrationen, der Löslichkeitsprodukte und der Dissoziationskonstanten der Harnsäure und ihrer Salze im Normalharn berechnet wurden.

Der Abbildung ist zu entnehmen, daß der Normalharn bei pH-Werten unter 6 mit Harnsäure übersättigt ist. Bei pH = 5 beträgt der Sättigungsgrad 4,3 d.h. das Ionenprodukt der Harnsäure im Normalharn beträgt das 4,3fache des Löslichkeitsproduktes der Harnsäure. Bei pH = 7 hingegen beträgt das Ionenprodukt nur noch 1/10 des Löslichkeitsproduktes.
Das Ionenprodukt des Natriumurats überschreitet das Löslichkeitsprodukt bei $4,6 < pH < 9,2$. Bei pH = 6,0 ist der Urin formal 2,2fach an Natriumurat übersättigt.
Das Ionenprodukt des Monoammoniumurats ist bei $4,5 < pH < 8,9$ größer als das Löslichkeitsprodukt. Bei pH = 6,0 ist der Urin 2,2fach übersättigt.
Den stärksten Grad der Übersättigung überhaupt bewirkt die Harnsäure im stark sauren Bereich, wo sie fast ausschließlich als freie Harnsäure vorliegt.
Der Übersättigungsgrad an Mononatriumurat bei pH = 6-7 erreicht längst nicht die Höhe desjenigen der freien Harnsäure bei pH = 5.
Der starke Anstieg des Übersättigungsgrades des Urins an Harnsäure bei fallendem pH zeigt an, daß im stark acidifizierten Urin mit einer besonderen Gefahr der Harnsäuresteinbildung zu rechnen ist.
Da die Harnsäurelöslichkeit im Urin vom pH-Wert des Harns abhängt und die Harnsäuresteinpatienten durchweg die Tendenz zur Ausscheidung eines stark acidifizierten Urins zeigen, ist es naheliegend, im niedrigen Urin-pH zumindest einen wesentlichen Faktor der Harnsäuresteinbildung zu sehen.

b) Ursachen der tubulären Hyperacidogenese bei Harnsäuresteinbildnern

Bisher ungeklärt sind die Ursachen der bei den Harnsäuresteinkranken zu beobachtenden tubulären

Hyperacidogenese. Henneman und Mitarbeiter (34) sowie Woeber u.a. (78) nehmen bei den Harnsäuresteinbildnern einen spezifischen tubulären Defekt in der renalen Ammoniak-Bildung an, der somit eine verminderte H-Ionen-Elimination zur Folge hat. Dass das Urin-pH dennoch niedrig ist, zeigt an, dass genügend Wasserstoffionen als titrierbare Acidität abgegeben werden können.

Gutman und Yü (30) fanden bei Patienten mit primärer Gicht eine verminderte Ammoniumausscheidung im Urin, die ihrer Ansicht nach wahrscheinlich zur ausgeprägten Acidität des Urins der Gichtiker und damit zum häufigen Vorkommen von Harnsäuresteinen bei diesen Patienten beiträgt. Sie vermuten als Ursache des Defektes in der tubulären Ammoniakproduktion einen angeborenen renalen Glutaminase-I-Mangel (31).

Barzel und andere (8) fanden bei vergleichenden Studien der renalen Ammoniumexkretion bei Gesunden und Harnsäuresteinpatienten keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen, beobachteten jedoch in beiden Kollektiven eine deutliche Verminderung der Ammoniumausscheidung im Urin in Abhängigkeit vom höheren Alter. Sie sehen in der herabgesetzten renalen Ammoniumexkretion eine mögliche Ursache für die von ihnen beobachtete Tendenz des Urin-pH-Wertes, im Alter abzunehmen, und vermuten einen kausalen Zusammenhang mit der häufigen Manifestation des Harnsäuresteinleidens im mittleren Lebensalter.

Dulce (25) mißt u.a. einem Kaliummangel des Organismus mit daraus resultierender massiver H-Ionen-Sekretion in die Nierentubuli für die Bildung des sauren Urins bei Harnsäuresteinpatienten Bedeutung zu und berichtet über häufiges Vorkommen einer Hypokaliurie in Verbindung mit einem niedrigen Urin-pH bei diesen Patienten. Bei den Harnsäuresteinpatienten, über die in dieser Arbeit

berichtet wurde, fanden sich im Gegensatz zu diesen Beobachtungen durchweg eine normale Kaliumausscheidung im Urin sowie normale Kalium-Serum-Konzentrationen.

Zweifellos haben die bisher aus der Literatur bekannten Untersuchungen noch keine überzeugende und gesicherte Erklärung des Mechanismus erbracht, der der starken Acidität des Urins bei Patienten mit Harnsäuresteindiathese zugrunde liegt.

Jedenfalls zeigen die therapeutischen Erfolge einer medikamentösen Alkalisierung des Urins - es gelingt mit dieser Maßnahme sowohl das Wachstum schon vorhandener Harnsäuresteine zu hemmen, sie gar aufzulösen, als auch die Entstehung neuer Steine zu verhindern -, daß im niedrigen Urin-pH der Patienten mit Harnsäuresteindiathese eine wesentliche Ursache der Harnsäuresteinbildung zu sehen ist (5, 13, 2, 63).

Allerdings dürfte es fraglich sein, ob das niedrige Urin-pH der Harnsäuresteinbildner die alleinige und ausreichende Voraussetzung zur Harnsäuresteinbildung darstellt. Hiergegen spricht vor allem die Beobachtung, daß auch gesunde Personen über längere Zeit ein niedriges Urin-pH haben können, ohne daß es zur Harnsäuresteinbildung kommt.
Die Suche nach weiteren Faktoren, die bei der Harnsäuresteingenese eine ursächliche Rolle spielen könnten, ist deshalb notwendig.

2.) Renale Harnsäureexkretion und Harnsäuresteinbildung

Welche Bedeutung im Hinblick auf den Pathomechanismus der Harnsäuresteinbildung könnte dem Befund zukommen, daß sich bei unseren Untersuchungen in der Gruppe der

Harnsäuresteinpatienten durchweg eine Hyperuricaemie oder zumindest eine Tendenz zur Hyperuricaemie bei nicht vermehrter renaler Harnsäureausscheidung fand? Im Abschnitt über den Harnsäurestoffwechsel wurden die modernen nierenphysiologischen Anschauungen über die renale Harnsäureexkretion dargestellt, denen zufolge die Harnsäureausscheidung im Urin im wesentlichen durch eine Harnsäuresekretion in den distalen Tubuluszellen zustande kommt, während die in den Glomerula filtrierte Harnsäure in den proximalen Tubulusabschnitten größtenteils rückresorbiert wird.
Als hypothetische Ursache der bei den Harnsäuresteinbildnern beobachteten Hyperuricaemie wäre eine Störung der tubulären Harnsäuresekretion denkbar. Die aus einer mangelhaften oder fehlenden tubulären Harnsäuresekretion resultierende Erhöhung der Serum-Harnsäure-Konzentration hätte zwangsläufig eine Vermehrung der glomerulär filtrierten Harnsäuremenge zur Folge, die bekanntlich das Produkt aus glomerulärer Filtrationsrate (GFR) und Serum-Harnsäure-Konzentration darstellt. Nehmen wir zusätzlich an, daß die den Tubuli angebotene filtrierte Harnsäure nur zum Teil rückresorbiert wird, so käme auch bei mangelhafter tubulärer Harnsäuresekretion eine Harnsäureausscheidung im Urin zustande, die mengenmäßig durchaus der renalen Harnsäureexkretion normaler Personen entsprechen könnte. Bei Harnsäuresteinbildnern wäre die mangelhafte oder fehlende Fähigkeit der Tubulusepithelien, Harnsäure zu sezernieren, gleichsam durch einen Kompensationsmechanismus - nämlich Vermehrung der glomerulär filtrierten Harnsäuremenge infolge einer höheren Harnsäure-Serum-Konzentration mit nur partieller tubulärer Rückresorption - ausgeglichen. Die effektive Harnsäureausscheidung im Urin würde bei erhöhter Serum-Harnsäure-Konzentration gleich groß sein wie die normaler Personen

sie wäre lediglich das Ergebnis eines anderen Zusammenspiels von Filtration, Rückresorption und Sekretion in den Nephronen. Der andere Mechanismus der Harnsäureausscheidung bei Harnsäuresteinbildnern hätte jedoch zur Folge, daß entlang dem gesamten Tubuluslumen eine relativ hohe Harnsäurekonzentration vorhanden wäre, während bei Normalpersonen die Konzentration in den proximalen Tubulusabschnitten infolge Rückresorption abfällt und erst im Verlauf der distalen Tubulusabschnitte durch Sekretion allmählich wieder ansteigt. Aufgrund der völlig anderen Voraussetzungen, die dadurch für die Harnsäureausfällung gegeben wären, wäre es denkbar, daß es schon im Tubuluslumen zur Bildung von Mikrokristallen kommt, die als Kristallisationskerne für die spätere Harnsäuresteinbildung im Nierenbecken eine wichtige Rolle spielen könnten.
Nach den Untersuchungen von Rudolph (zit. n. 16) geht die kristalline Harnsäurepraecipitation tatsächlich schon in den Tubuli vor sich, die dadurch nephrohydrotisch und nekrotisch werden können. Hammarsten (25) beobachtete bei Ratten sphäroide Harnsäuremikrokristalle, die sie als Kristallisationskerne der späteren Steine ansieht.

3.) Folgerungen

Inwieweit die obigen Überlegungen über eventuelle quantitative intrarenale Verschiebungen der proximaltubulären Harnsäurerückresorption und distal-tubulären Harnsäuresekretion den tatsächlichen Verhältnissen bei den Harnsäuresteinpatienten entsprechen und ob die jeweiligen Harnsäure-Konzentrationen in den einzelnen Tubulusabschnitten wirkliche Bedeutung für die Harnsäuresteingenese haben, entzieht sich noch unserer Kenntnis.

Gesichert ist hingegen die Bedeutung der bei den Harnsäuresteinkranken zu beobachtenden tubulären Hyperacidogenese für die Entstehung der Harnsäuresteine.
Ob eine möglicherweise durch einen hereditären Enzymdefekt verursachte verminderte tubuläre Ammoniogenese einen kausalen Faktor der Hyperacidogenese bei Harnsäuresteinpatienten darstellt, wird insbesondere von amerikanischen Autoren (31) diskutiert. In Zukunft sollte vor allem den Ursachen der tubulären Hyperacidogenese bei der Erforschung der pathogenetischen Mechanismen der idiopathischen Harnsäurediathese besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. Die klinisch-therapeutischen Ergebnisse der medikamentösen Korrektur der tubulären Hyperacidogenese bei Harnsäuresteinbildnern bestätigen diese Auffassung.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Pathogenese der Harnsäuresteinbildung in den oberen Harnwegen bei Kranken mit idiopathischer Harnsäuresteindiathese, d.h. einer Bereitschaft zur Harnsäuresteinbildung, die nicht als Manifestation einer primären oder sekundären Gicht anzusehen ist. Es sollte ein Beitrag zur Klärung der Frage geleistet werden, ob bei diesen Kranken eine vermehrte renale Harnsäureexkretion besteht, die zur Harnsäuresteinbildung führt, oder ob die bei Patienten mit idiopathischer Harnsäuresteindiathese bekannte tubuläre Hyperacidogenese den wesentlichen kausalen Faktor der Harnsäuresteingenese darstellt.
Zu diesem Zweck wurden bei insgesamt 72 Kranken mit Urolithiasis - 47 Patienten mit idiopathischer Harnsäuresteindiathese und 25 Patienten mit Oxalatsteindiathese - vergleichende Untersuchungen der Serum-Harnsäure-Konzentration und der Harnsäureausscheidung im 24-h-Urin durchgeführt. Die Harnsäurebestimmungen wurden mit Hilfe der spektralfotometrischen Uricase-Methode durchgeführt, die im Gegensatz zu den bisher gebräuchlichen kolorimetrischen und titrimetrischen Methoden einen spezifischen quantitativen Harnsäurenachweis ermöglicht.

Die Untersuchung der tubulären Acidogenese bei den Harnsäurestein- und Oxalatsteinbildnern erfolgte in Form von pH-Messungen im 24-h-Sammelurin.

Da die pH-Regulation des Urins durch tubuläre Ionenaustauschprozesse eng mit dem Kalium- und Natrium-Haushalt verknüpft ist, wurden die renale Exkretion

und die Serum-Konzentration dieser Elektrolyte bei den Patienten mit Harnsäurestein- und Oxalatsteindiathese untersucht.

Wegen der bekannten Bedeutung des Calcium- und Phosphat-Stoffwechsels für die Genese calciumhaltiger Harnsteine wurden gleichartige Untersuchungen auch für diese Elektrolyte durchgeführt.

Die Untersuchungen des Harnsäurestoffwechsels ergaben, daß die Patienten mit idiopathischer Harnsäuresteindiathese im Gegensatz zu den Oxalatsteinkranken und zu den Normalpersonen eines Kontrollkollektivs durchweg eine Hyperuricaemie (Serum-Harnsäure-Konzentration $>$ 6,5 mg/100 ml) oder zumindest Serum-Harnsäure-Konzentrationen im oberen Normbereich aufwiesen. Hingegen wurden keine quantitativen Unterschiede in der renalen Harnsäureexkretion zwischen Harnsäuresteinbildnern und Oxalatsteinpatienten festgestellt.

Bei den Kranken mit idiopathischer Harnsäuresteindiathese wurde durchweg eine tubuläre Hyperacidogenese beobachtet. Der mittlere pH-Wert des 24-h-Urins lag bei diesen Patienten signifikant niedriger als bei den Oxalatsteinbildnern.

Statistisch gesicherte Befunde, die auf eine Störung des Elektrolytstoffwechsels, insbesondere des Kalium-Haushaltes, der Harnsäuresteinpatienten schließen lassen, konnten nicht erhoben werden. Auffällig war lediglich das gehäufte Vorkommen einer Hypocalciurie bei den Harnsäuresteinbildnern.

Aus den erhobenen Befunden wird geschlossen, daß die Ursache der Harnsäuresteinbildung bei Kranken mit idiopathischer Harnsäuresteindiathese nicht in einer vermehrten renalen Harnsäureexkretion zu suchen ist.

Möglicherweise spielen jedoch Verschiebungen der Harnsäurekonzentrationen in den einzelnen Tubulusabschnitten infolge eines anderen Mechanismus der renalen Harnsäureausscheidung eine Rolle. Die bei den idiopathischen Harnsäuresteinbildnern beobachtete Hyperuricaemie wird als Ausdruck einer mangelhaften distal-tubulären Harnsäuresekretion gedeutet, die durch eine nur partielle proximal-tubuläre Rückresorption ausgeglichen wird.

Im Gegensatz zu diesen hypothetischen Uberlegungen kann die kausale Bedeutung der tubulären Hyperacidogenese für die Harnsäuresteinbildung nicht zuletzt aufgrund der therapeutischen Ergebnisse ihrer medikamentösen Korrektur als gesichert gelten. Als Ursache der tubulären Hyperacidogenese kommt möglicherweise eine verminderte tubuläre Ammoniogenese infolge eines hereditären Enzymdefektes in Betracht. Hier wird ein Ansatzpunkt zur weiteren Erforschung der Pathogenese des Harnsäuresteinleidens gesehen.

Literatur

1) Adlersberg D. and M. Ellenberg
Effect of carbohydrate and fat in the diet on uric acid excretion. J. biol. Chem. 128, 379 (1939)
2) Amiel, C. et G. Lagrue
Traitement medical de la lithiase urique par la cure de diurèse et l'alcalinisation des urines.
Congrès international de la goutte et de la lithiase urique, Evian, Sept. 1964
3) Armstrong, W.A. and L.F. Greene
Uric acid calculi with particular reference to determination of uric acid content of blood.
J. Urol. (Baltimore) 70, 545 (1953)
4) Atsmon, A., A. de Vries, M. Frank
Uric acid lithiasis.
Elsevier Publ. Company, Amsterdam, London, New York 1963
5) Atsmon, A., A. de Vries, J. Lazebnik and H. Salinger,
Dissolution of renal uric acid stones by oral alkalinization and large fluid intake in a patient suffering from gout.
Amer.J. Med. 27, 167 (1959)
6) Badenoch, A.W.
Uric acid stone formation.
Brit. J. Urol. 32, 374 (1960)
7) Barceló, P,
Nouveautés thérapeutiques dans la goutte.
Congrès international de la goutte et de la lithiase urique, Evian, Sept. 1964
8) Barzel, U.S., O. Sperling, M. Frank and A. de Vries
Renal ammonium excretion and urinary pH in idiopathic uric acid lithiasis.
J. Urol. (Baltimore) 92, 1 (1964)

9) Bearn, A.O., T.F. Yü and A.B. Gutman
Renal function in Wilson' s disease.
J. clin. Invest. 36, 1107 (1957)

10) Benedict, J.D., P.H. Forsham, M. Roche, S.Soloway and Stetten Dewitt jr.
The effects of salicylates and adenocorticotropic hormone upon the miscible pool of uric acid in gout.
J. clin. Invest. 29, 1104 (1950)

11) Benedict, J.D., P.H. Forsham and Stetten Dewitt, jr.
The metabolism of uric acid in the normal and gouty human studied with the aid of isotopic uric acid.
J. biol. Chem. 181, 183 (1949)

12) Benedict, S.R.
The determination of uric acid.
J. biol. Chem. 54, 233 (1922)

13) Bibus, B.
Auflösung großer Uratsteine des Nierenbeckens durch konservative Maßnahmen.
Wien. klin. Wschr. 72, 268 (1960)

14) Bien, E.I., T.F.Yü, J.D. Benedict, A.B. Gutman and Stetten Dewitt jr.
The relation of dietary nitrogen consumption to the rate of uric acid synthesis in normal and gouty man.
J. clin. Invest. 32, 778 (1953)

15) Boger, W.P. and S.C. Strickland
Probenecid (Benemid).
Archiv. int. Med. 95, 83 (1955)

16) Boshamer, K.
Morphologie und Genese der Harnsteine.
In: Handbuch der Urologie, X. Die Steinerkrankungen.
Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1961, p. 35.

17) Brochner-Mortensen, K.
Uric acid in blood and urine.
Acta med. Scandinav. Suppl. 84, (1937)

18) Capra, P.
Effect of thyroxin on blood and urinary uric acid.
Arch. Sci. med. 93, 353 (1952)

19) Chesley, L.C.
Simultaneous renal clearences of urea and uric acid in the differential diagnosis of the late toxemias.
Amer. J. Obstet. Gynec. 59, 960 (1950)

20) Cottet, J. et Canarelli G.
Le syndrome urinaire de la goutte.
Congrès international de la goutte et de la lithiase urique. Evian, Sept. 1964

21) Cottet, J.
Le syndrome biochimique des lithiases urinaires.
In: Handbuch der Urologie, X. Die Steinerkrankungen.
Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1961, p. 410

22) Cullen, J.H., M. Levine and J.M. Fiore.
Studies of Hyperuricemia produced by pyrazinamide.
Amer. J. Med. 23, 587 (1957)

23) Dent. C.E. and G.R. Philpot
Xanthinuria.
Lancet, 1, 182 (1954)

24) Dubin, A., D.S. Kushner, D. Bronsky and L.R. Pascale.
Hyperuricemia in hypoparathyroidism.
Metabolism. 5, 703 (1956)

25) Dulce, H.J.
Ursachen der Entstehung von Harnsäuresteinen.
Wildunger Hefte 10, 73 (1963)

26) Fiske, C.H. and Y. Subbarow.
The colorimetric determination of phosphorus.
J. biol. Chem. 66, 375 (1925)

27) Folin, O.
Standardized methods for the determination of uric acid in unlaked blood and in urine.
J. biol. Chem. 101, 111 (1933)

28) Gutman, A.B., T.F. Yü and L. Berger
Tubular secretion of urate in man.
J. clin. Invest. 38, 1778 (1959)
29) Gutman, A.B. and T.F. Yü
Current principles of management in gout.
Amer. J. Med. 13, 744 (1952)
30) Gutman, A.B. and T.F. Yü
Urinary ammonium excretion in primary gout
J. clin. Invest. 44, 9 (1965)
31) Gutman, A.B. and T.F. Yü
An abnormality of glutamine metabolism in primary gout.
Amer. J. Med. 35, 820 (1963)
32) Harking, E.F.
Symposium on gout.
Historical considerations.
Metabolism. 6, 196 (1957)
33) Harris Jones, J.N., E. Graham Jones and P.G. Wells
Familial xanthomatosis.
Proc.roy Soc. Med. 49, 1072 (1956)
34) Henneman, H.P. S. Wallach and E.F. Dempsey
The metabolic defect responsible for uric acid stone formation.
J. clin. Invest. 41, 537 (1962)
35) Henley, L.A., G.J. Magid and J.L. Decker
Uric acid retention due to hydrochlorothiazide.
New Engl. J. Med. 261, 1358 (1959)
36) Hiatt, H.H. and D.D. Thompson.
The effects of parathyroid extrakt on renal funktion in man.
J. clin. Invest. 36, 557 (1957)
37) Horn, H.D.
Klinische und biochemische Befunde bei Kranken mit Urolithiasis.
Bruns'Beitr. klin. Chir. 211, 74 (1965)

38) Horn, H.D., H. Nieth und G. Grote
Untersuchungen über die renale Phosphatexkretion bei Kranken mit verschiedenen Nephropathien unter besonderer Berücksichtigung von Kranken mit primärem Hyperparathyreoidismus.
Klin. Wschr. 42, 991 (1964)

39) Howard, J.E.
Clinical and laboratory research concerning mechanismus of formation and control of calculous disease by the kidney.
J. Urol. (Baltimore) 72, 1909 (1954)

40) Kalckar, H.M.
Differential Spectrophotometry of purine compounds by means of specific enzymes.
J. biol. chem. 167, 429 (1947)

41) Kessler, R.H., K. Hierholzer and R.S. Gurd
Localisation of urate transport in the nephron of mongrel and Dalmation dog kidney.
Amer. J. Physiol. 197, 601 (1959)

42) Kuhl et al.
Metabolism. 4, 143 (1955) zit. u. Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 6. Auflage.

43) Kolodny, A.L.
Clinical experience with zoxazolamine as a uricosuric agent in gout.
J. chron. Dis. 11, 64 (1960)

44) Leeper, R.D., R.S. Benna, J.L. Brenner and R.W. Rawson
Hyperuriceamia in myxedema.
Clin. Endocr. Metab. 20, 1457 (1960)

45) Longo, F.W. and H.H. Zinsser
Effectiveness of anabolic agents nilevar and colchicine in the therapy of patients who form uric acid stones.
A report of 19 cases.
J. Urol. 84, 766 (1960)

46) Lous, P. and O. Sylvest.
A comparison of three methods utilizing different principles for the determination of uric acid.
Scandinav. J. clin. Lab. Invest. 6, 40 (1954)

47) Ludwig, G.D.
Saturnine gout.
Arch. intern. Med. 100, 802 (1957)

48) Mates, J. und V. Krizek
Die Steinkrankheit im Licht von 3340 beobachteten Fällen.
Z. Urol. 48, 478 (1955)

49) Mc Cracken, P.P., P.S. Owen and J.H. Pratt
Gout: still a forgotten disease.
J.A.M.A. 131, 367 (1946)

50) Maurice, P.F. and P.H. Henneman
Medical aspects of renal stones.
Medicine 40, 315 (1960)

51) Melick, R.A. and P.H. Henneman
Clinical and laboratory studies of 207 consecutive patients in a kidney-stone clinic.
New Engl. J. Med. 259, 307 (1958)

52) Mellinghoff, C.H. and R.H. Gross
Erfahrungen über die Gicht, insbesondere über die urikosurische Therapie mit Anturan.
Z. Rheumaforschung 21, 42 (1962)

53) Meyer, J.
Über die Ausfällung von Sedimenten und die Bildung von Konkrementen in den Harnwegen.
Z. klin. Med. 111, 613 (1929)

54) Mintz, D.H., J.J. Canary, G. Carreon and C.H. Kyle
Hyperuricemia in hyperparathyreoidism.
New Engl. J. Med. 265, 112 (1961)

55) Muellner, S.R. and B. Sears
The Problem of the nonopaque urinary tract stone.
J. Urol. (Baltimore) 67, 832 (1952)

56) Oliver, M.F.
Reduction of serum-lipid and uric acid levels by an orally active androsterone.
Lancet I, 1321 (1962)

57) Ott, H., G. Zuhnd et R. Zender
Détermination de l'uricémie du sujet normal par la méthode à l'uricase.
Schweiz. med. Wschr. 94, 989 (1964)

58) Praetorius, E.
An enzymatic method for the determination of uric acid by ultraviolet spectrophotometry.
Scandinav. J. clin. Lab. Invest. 1, 222 (1949)

59) Praetorius, E.
Uricase-studie.
(Diss.) Copenhagen, Rosenkilde og Bagger 1949, p.111.

60) Praetorius, E. and H. Poulsen
Enzymatic determination of uric acid.
Scandinav. J. clin. Lab. Invest. 6, 40 (1954)

61) Praetorius, E. and J.E. Kirk
Hypouricemia: with evidence for tubular elimination of uric acid.
J. Lab. clin. Med. 35, 865 (1950)

62) Pucher, G.W.
Studies on uric acid.
J. biol. chem. 52, 317 (1922)

63) Reveillaud R.J. et J.P. Mery
Alcalinisation des urines par le citrate des Tris (Hydroxymétyl) Aminométhane ou T.H.A.M.
Congrès international de la goutte et de la lithiase urique, Evian, Sept. 1964

64) Sandberg, A.A., G.E. Cartwright and M.M. Wintrobe
Studies on leukemia. I. Uric acid excretion.
Blood 11, 154 (1956)

65) Sarre, H.
Goutte secondaire a une insuffisance rénale.
Congrès international de la goutte et de la lithiase urique. Evian, Sept. 1964
66) Schoenfeld, M.R. and E. Goldberger
Serum cholesterol - uric acid correlations.
Metabolism. 12, 714 (1963)
67) Sérane, J. et. J. Lederer
Contribution à l'étude du rein des gotteux
Présse méd. 62, 507 (1954)
68) Sirota, J.H. and D. Hamerman,
Renal function studies in an adult subject with the Fanconi Syndrome.
Amer. J. Med. 16, 138 (1954)
69) Smyth, C.J.
Hereditary factors in gout.
Metabolism. 6, 218 (1957)
70) Sörensen, L.B.
Degradation of uric acid in man.
Metabolism. 8, 687 (1959)
71) Sörensen, L.B.
The elimination of uric acid in man.
Scand. J. clin. Lab. Invest. Suppl. 54 (1960)
72) Suby, H.J.
Medical management of urinary calculi.
Med. clin. N. Amer. 91, 1315 (1948)
73) Talbott, J.H.
Gout and blood dyscrasias.
Medicine 38, 173 (1959)
74) Talbott, J.H.
Gout.
Grune and Stratton, New York and London, 1957
75) Thompson, G.R., W.M. Mikkelsen and P.W. Willis
The uricosuric effects of certain oral anticoagulant drugs. Arthr. Rheum. 2, 383 (1959)

76) Veenema, R.J., F.W. Longo and G.W. Fish
Functioning parathyroid tumors:
Clinical pathology and diagnostic criteria.
J. Urol. (Baltimore) 85, 183 (1961)

77) Williams, G.D.
An ancient bladder stone
J. Amer. med. Ass. 87, 941 (1926)

78) Woeber, K.A. L. Ricca and A.G. Hills
Pathogenesis of uric acid lithiasis
Clin. Res. 10, 45 (1962)

79) Yü, T.F. and A.B. Gutman
A study of the paradoxical effects of salicylates in low, intermediate and high dosage on the renal mechanism for excretion of urate in man.
J. clin. Invest. 38, 1298 (1959)

80) Zöllner, N.
Physiologie und Pathologie der Harnsäure.
Praxis 53, 1122 (1965)

81) Zöllner, N.
Eine einfache Modifikation der enzymatischen Harnsäurebestimmung.
Z. klin. Chem. 1, 178 (1963)

82) Zöllner, N. und M. Schattenkirchner
Allopurinol in der Behandlung der Gicht und der Harnsäure-Nephrolithiasis.
Dtsch. med. Wschr. 92, 654 (1967)

Meine akademischen Lehrer waren folgende Herren Professoren und Dozenten:

in München
Dane, von Frisch, Gerlach, Huisgen, von Lanz, Mägdefrau, Niemer, Romeis, Wagner, Wallraff, Wiberg.

in Göttingen
Deuticke, Dolch, Eysholdt, Gruber, Hellner, Hollmann, Kramer, Kräubig, Koncz, Okonek, Schoen, Schulze, Südhoff.

in Wien
Brücke, Chiari, Fellinger, Kucsko, Kunz, Zacherl.

in Marburg
Beckmann, Berendes, Bock, Braun-Falco, Bücher, Exner, Förster, Hamm, Hartmann, Hensel, Heuser, Hildebrandt, Hornung, Huber, Illig, Jacob, Kalkoff, Kyrieleis, Lang, Linneweh, Linzbach, von Manger-König, Mattes, Meyer, du Mesnil de Rochement, Neubauer, Niessing, Nieth, Prinz, Rollhäuser, Rosemann, Seidel, Siegert, Siess, Schmid, Streicher, Schwaiger, Vogt, Walcher, Wendt, Würtele.

Herrn Dr. med. Hans-Dieter Horn möchte ich an dieser Stelle für die Uberlassung des Themas und die Unterstützung bei der Ausführung dieser Arbeit danken. Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. C.E. Alken für die Ubernahme des Referates.

Lebenslauf

Geboren wurde ich, Manfred Peter Claßen, am 24. 8. 1933 in Krefeld als erstes Kind des Apothekers Josef Claßen und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Wirtz.

Vom Frühjahr 1939 bis zum Sommer 1943 besuchte ich die Volksschule in Krefeld. Vom Herbst 1943 bis zum Frühjahr 1954 war ich Schüler der Fichteschule in Krefeld. Am 5. März 1954 bestand ich an dieser Schule die Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1954 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität München. Nach weiteren vorklinischen Semestern an den Universitäten Marburg und Göttingen sowie nach einer durch Krankheit bedingten Unterbrechung des Studiums legte ich am 30. 4. 1959 die ärztliche Vorprüfung an der Georg-August-Universität Göttingen ab. Nach dem klinischen Studium an den Universitäten Göttingen, Wien und Marburg bestand ich am 25. März 1963 die ärztliche Prüfung an der Philipps-Universität Marburg.

Nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit erhielt ich mit Geltung vom 30. 4. 1966 die Bestallung als Arzt. Ich bin zur Zeit als dermatologischer Assistenzarzt mit dem Ziel der späteren Facharztanerkennung tätig.

OFFSETDRUCK: J.C.C. BRUNS · MINDEN